

平成 23 年度 修士論文

ソノポレーション効率向上に向けた
気泡クラウドキャビテーション
ダイナミクスの解明

群馬大学大学院 工学研究科 電気電子工学専攻

通信処理システム工学講座第三 山越研究室

学籍番号 10801628 郡 裕路

第1章. 序論

第2章. 超音波中での微小気泡ダイナミクスを利用した応用技術

- 2-1. ドラッグデリバリシステムについて
- 2-2. 超音波支援ドラッグデリバリシステム

第3章. 超音波中での微小気泡に加わる力

- 3-1. 超音波による微小気泡トラッピング
- 3-2. 気泡に加わる力
 - 3-2-1. Primary Bjerknes force
 - 3-2-2. Secondary Bjerknes force
 - 3-2-3. 気泡の膜の振動

第4章. 微小気泡の非線形振動を用いた超音波トラッピング法

- 4-1. 微小気泡の非線形性について
 - 4-1-1. 気泡の非線形振動による2次超音波の放射
- 4-2. 音響インピーダンスの異なる境界面へのトラッピング
 - 4-2-1. 反射面における自己トラッピング

第5章. 基礎実験系

- 5-1. 超音波振動子
 - 5-1-1. 特性および形状
- 5-2. 微小気泡
 - 5-2-1. レボビスト
- 5-3. 生体模擬ファントム
 - 5-3-1. NIPA ゲル
- 5-5. 実験系
 - 5-5-1. 基礎実験系
 - 5-5-2. 高速度撮影実験系

第6章. 気泡クラウドキャビテーション実験

6-1. 実験プロトコル

6-2. 気泡クラウドキャビテーションダイナミクス

6-2-1. 気泡クラウドキャビテーションのダイナミクス

6-2-2. キャビテーション条件がダイナミクスへ与える影響

6-2-3. ダイナミクスと微小窪み形成の関係

6-3. キャビテーションダイナミクス ソノポレーション効率向上への活用

6-3-1. ポスト・トラッピング 超音波照射シーケンスとその狙い

6-3-2. 実験条件とソノポレーション効率の評価

第7章. まとめ

7-1. 結論

7-2. 今後の課題

第8章. 参考文献

第9章. 謝辞

第1章 序論

近年、様々な薬剤を患部まで運び、作用させるドラッグデリバリシステム(Drug Delivery System ; DDS)の研究が盛んに行なわれている。通常、薬剤を体内に導入した場合、血管を通り全身に拡散するため、目標とする部位に届くのはごく微量となることや、患部以外への薬剤の作用、例えば抗がん剤などでは、その副作用が大きな問題となっている。DDS が実現することで、患部のみに薬剤を作用させることができれば、薬剤による治療効果が高まり、副作用の低減が期待できる。一般的な DDS の例として、胃では溶けないが、腸でとけて吸収されるようなコーティングを施された錠剤などがあげられる。

DDS の中でも有力な手法の一つとして微小気泡を用いた超音波支援の DDS がある。微小気泡に超音波を照射すると、微小気泡が体積振動し Bjerknes 力が発生する。これにより薬剤の入った微小気泡を操作することで、DDS の実現が可能であると考えられる。超音波支援の DDS において、必要とされる技術は大きく三つに分けられる。気泡を操作し患部付近に付着させる技術(ターゲティング技術)、気泡内の薬液を患部に対して放出する技術(コントロールドリリース技術)、薬液を効率よく吸収させる技術(吸収改善技術)である。吸収改善技術としては、ソノポレーションと呼ばれる、強力な超音波により微小気泡を破壊(キャビテーション)することで発生するジェットで血管内部の細胞に微小な穴をあけ、そこから薬剤を導入する手法が有力である。

ソノポレーションでは細胞膜に空く穴の密度や空間分布に加え、定量的に穴の径や深さなどを制御できることが望ましいが、現在のところ実現されていない。本研究では、ソノポレーションにより形成される穴の密度や大きさ、深さの制御を可能にするため、キャビテーション時の気泡クラウド運動の観察を行った。観察の際には、NIPA ゲルによる、血管を模擬した流路(NIPA ゲル流路)を用いた。流路中でキャビテーションを起こし、気泡クラウド運動をデジタルカメラと LED 照明を用いた静止画撮影や、高速度カメラを用いた動画撮影により観察した。更に、ソノポレーションにより流路に発生した微小窪みを共焦点レーザー顕微鏡によって観察し、評価を行った。これにより、ソノポレーションによる微小窪み形成と気泡クラウドキャビテーションダイナミクスの関係について検討したので報告する。

第2章. 超音波中での微小気泡ダイナミクスを利用した応用技術

2-1. ドラッグデリバリシステムについて

現在、医療の分野において様々な新薬が開発されており、それに伴い多くの治療法が実現されている。そして、それらの薬剤はより専門的な薬剤になっていると言える。例として、抗がん剤がある。抗がん剤はがんに対して大きな効果を発揮するが、一方で健康な細胞へ悪影響を及ぼす可能性があり、非常に投与が難しい薬剤の一つである。また、近年盛んに研究されている遺伝子治療であるが、これは患部の細胞に直接作用させるもので、この場合も間違った投与を行えば重大な副作用を引き起こすと考えられる。

このように、薬剤や遺伝子治療の進歩に伴い、その必要性を求められてきた技術が薬の体内動態に対する制御技術、いわゆるドラッグデリバリシステム (Drug Delivery System ; DDS) である。ドラッグデリバリは Fig. 2-1 に示したように主に3つの技術から成り立つシステムである。各技術についてその目的と具体例を簡単に述べると、コントロールドリリース技術は薬剤の作用部位までの供給を制御するものである。例えば、経口投与したときに薬剤をカプセルにいれ消化管内で長時間かけて薬剤を溶かすといったことである。次に、吸収改善技術であるが、これは薬剤を対象部位により効率良く吸収させることを目的としている。その例を挙げるならば、新しい投与経路の開発、吸収促進剤の利用などである。そして、最後に、ターゲティング技術であるが、これは薬剤を標的部位で作用させるように薬物の送達をさせる技術である。例としては様々な微粒子輸送媒体を用いた方法や外部から何らかの力を加え薬物を活性化させる技術などがある。

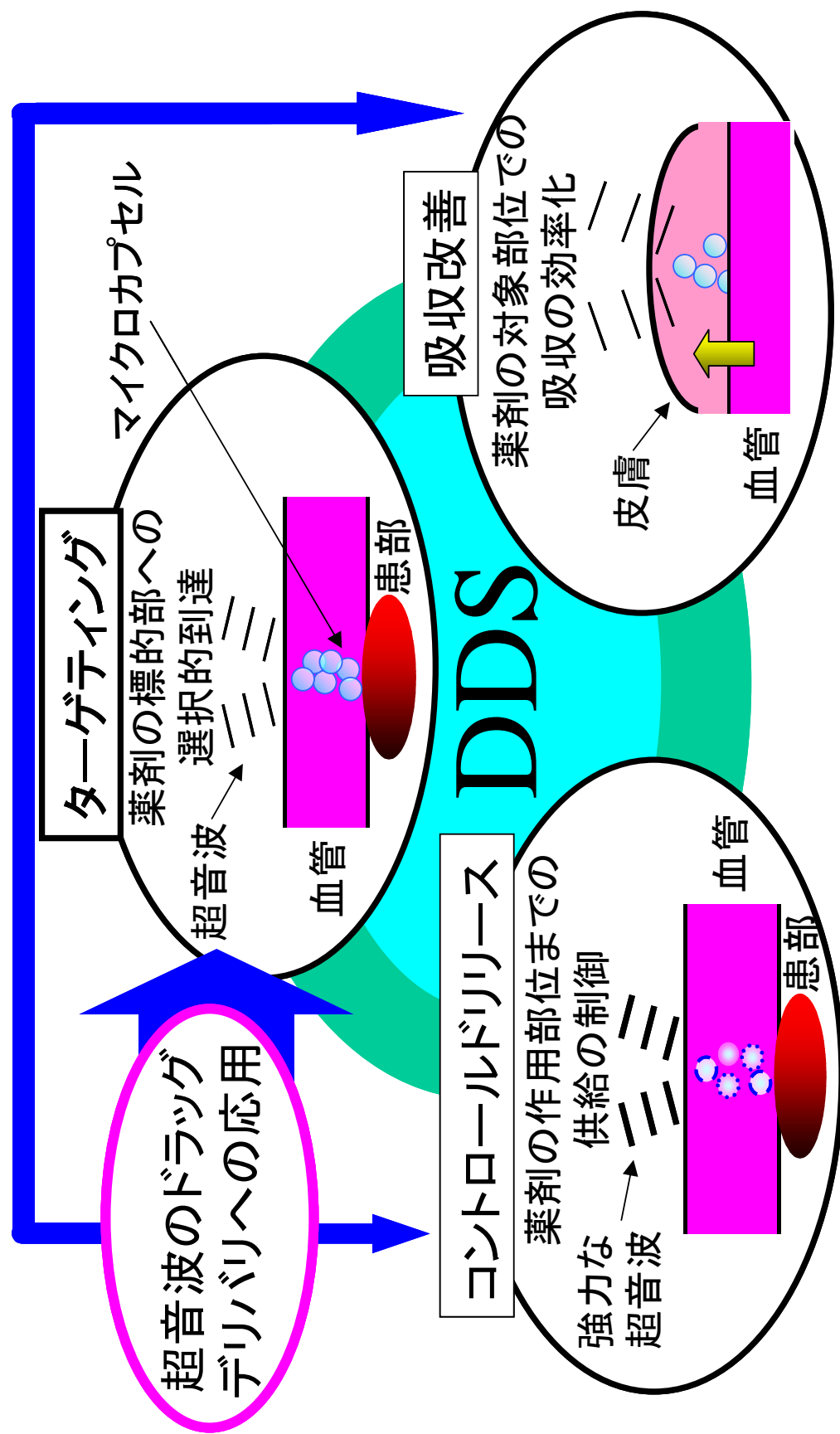


Fig.2-1 微小気泡ダイナミクスのドラッグデリバリーへの応用

2-2. 超音波支援ドラッグデリバリシステム

ここではドラッグデリバリに対して、超音波場中における微小気泡ダイナミクスがどのように応用されるかについて具体的に説明する。基本的な流れの手順は Fig.2-2 に示す通りである。Fig.2-3 にそのイメージを示す。このように、微小気泡ダイナミクスを利用することにより超音波を用いて患部に薬剤を導入する操作が可能である。

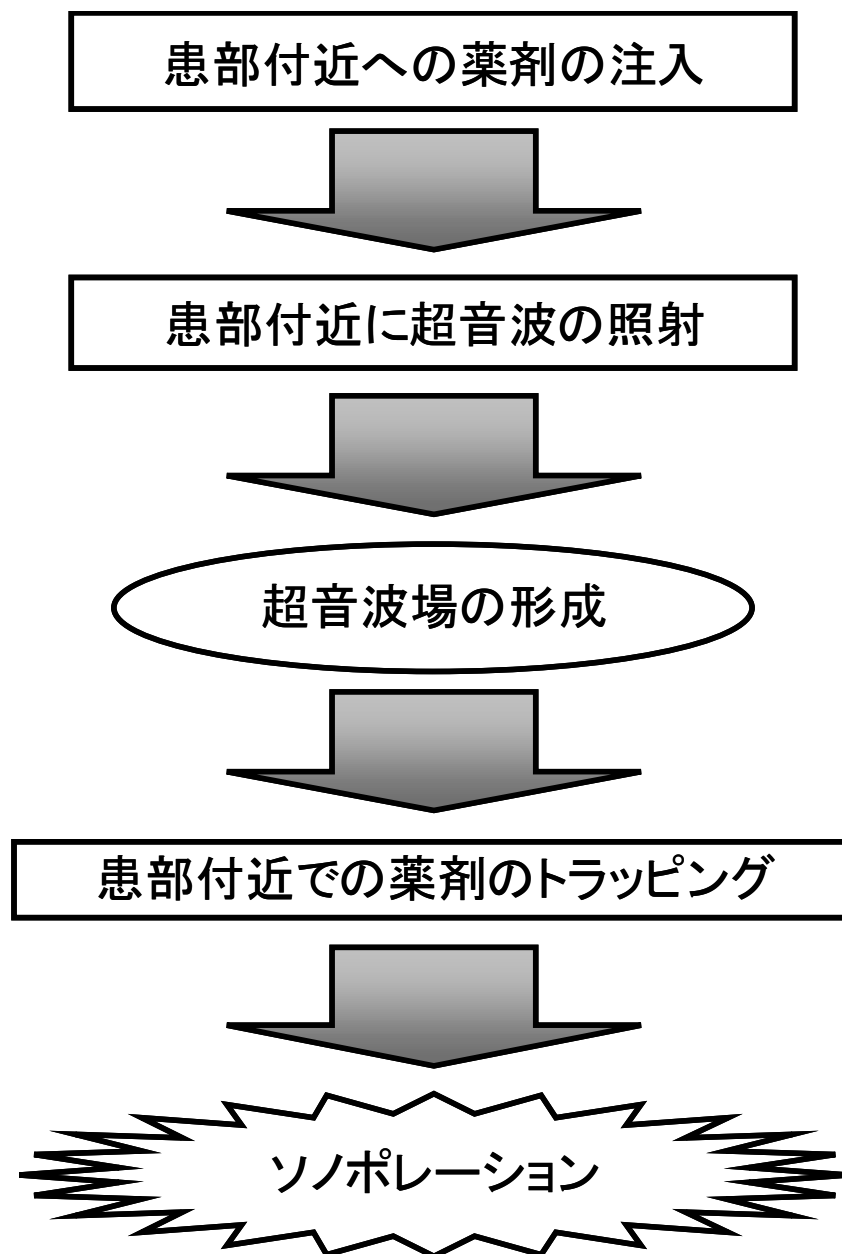


Fig.2-2 トラッピングの流れ

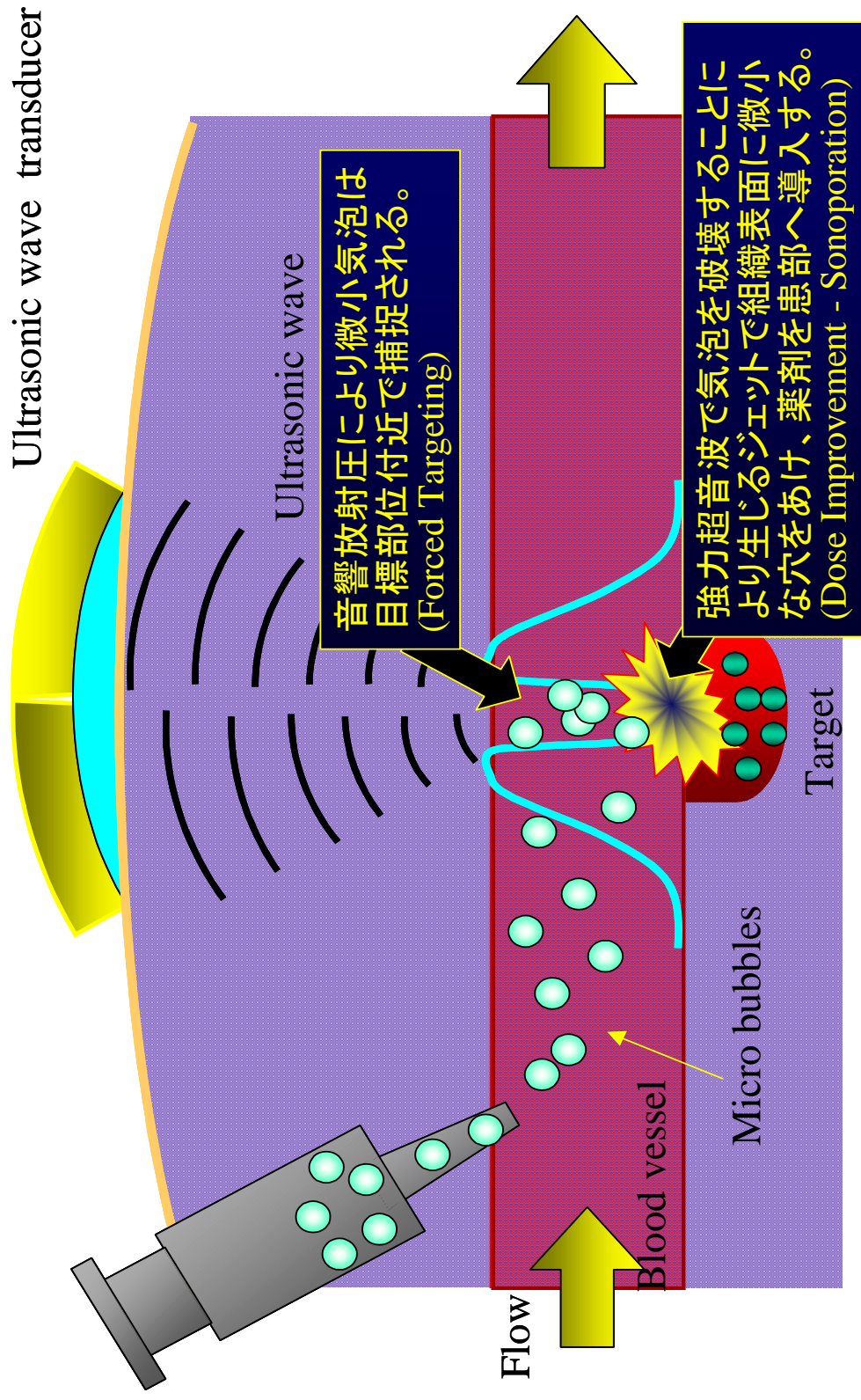


Fig.2-3 微小気泡ダイナミクスを利用したドッキングデリバリー

第3章 超音波中での微小気泡に加わる力

3-1. 超音波による微小気泡トラッピング

超音波場中の微小気泡は数多くの興味深い現象を示すが、ここで考えている微小気泡のトラッピングでは、気泡への音響放射圧(Primary Bjerknes force)や超音波照射下で複数の気泡間に働く引力(Secondary Bjerknes force)、気泡の共振現象が重要な役割を果たす。この概要を Fig.3-1 に示す。図中右方向へ流れる気泡が超音波の照射領域に達すると、気泡は超音波により体積振動を起こす。この時、隣り合う2つの気泡の体積振動が同位相であれば気泡間には Secondary Bjerknes force と呼ばれる引力が働く。この結果、気泡が集合し等価的な気泡径が大きくなる。また、共振現象下にある気泡は体積振動が大きくなるので Secondary Bjerknes force が顕著に働き、気泡の集合に大きく寄与する。この時、超音波場中に音響エネルギー密度が大きく変化する領域を作っておくと、集合気泡は Primary Bjerknes force のためにこれを乗り越えることができずに、この場所にトラップされることになる。これが超音波による微小気泡のトラッピングの原理であるが、この時、3次元的に収束する超音波を用いると収束点付近に多くの気泡がトラップされることになる。

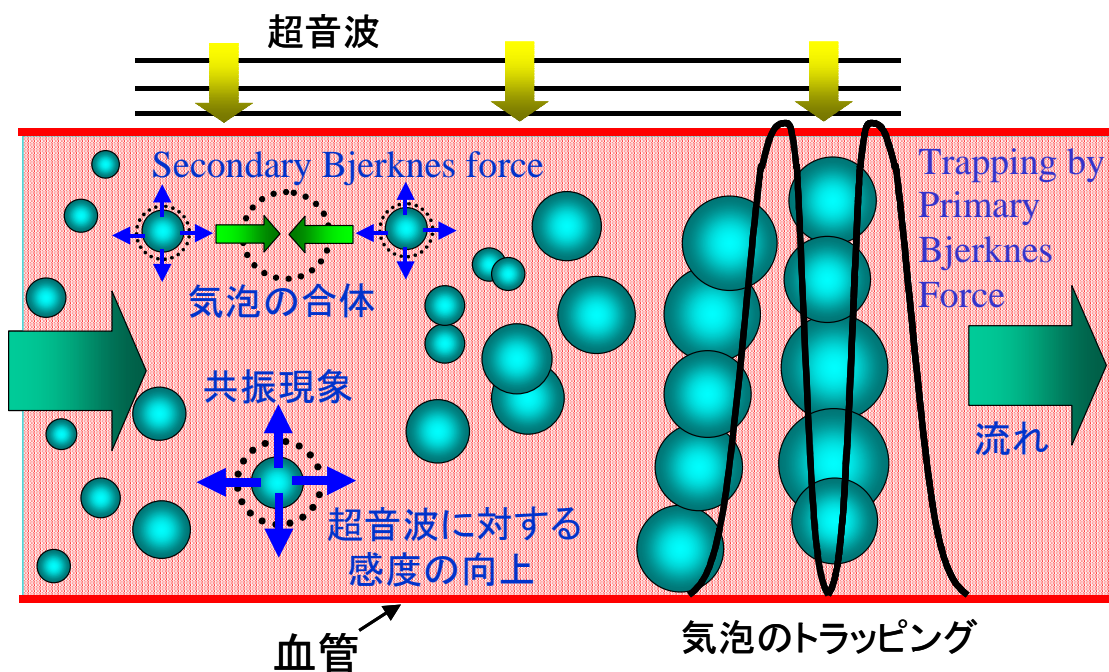


Fig.3-1 超音波による微小気泡のトラッピングのメカニズム

3-2. 気泡に加わる力

3-2-1. Primary Bjerknes force

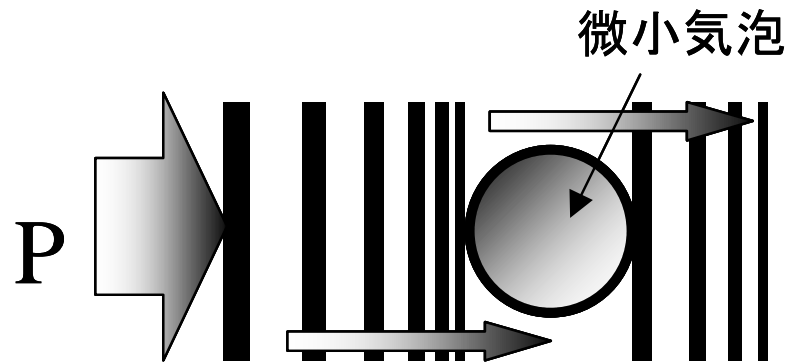


Fig.3-2 Primary Bjerknes 力

微小気泡のような周囲と音響インピーダンスの著しく異なる物体が超音波中に存在すると、式(3-1)のように気泡の体積に比例した力を受ける。これが超音波による Primary Bjerknes force である。

$$F_B = -\langle V(t) \nabla p \rangle \quad (3-1)$$

$V(t)$: 微小気泡の体積

$\nabla p(t)$: 微小気泡周囲の音圧勾配

$\langle \rangle$: 時間平均

3-2-2. Secondary Bjerknes force

超音波場中にある距離で2つの気泡が存在したとする。いま、この2つの気泡が外部からの力、すなわち超音波により体積振動しており、その粒径が周期的に変化しているとすると2つの粒子間には以下の式で示される力、Secondary Bjerknes force が働く。

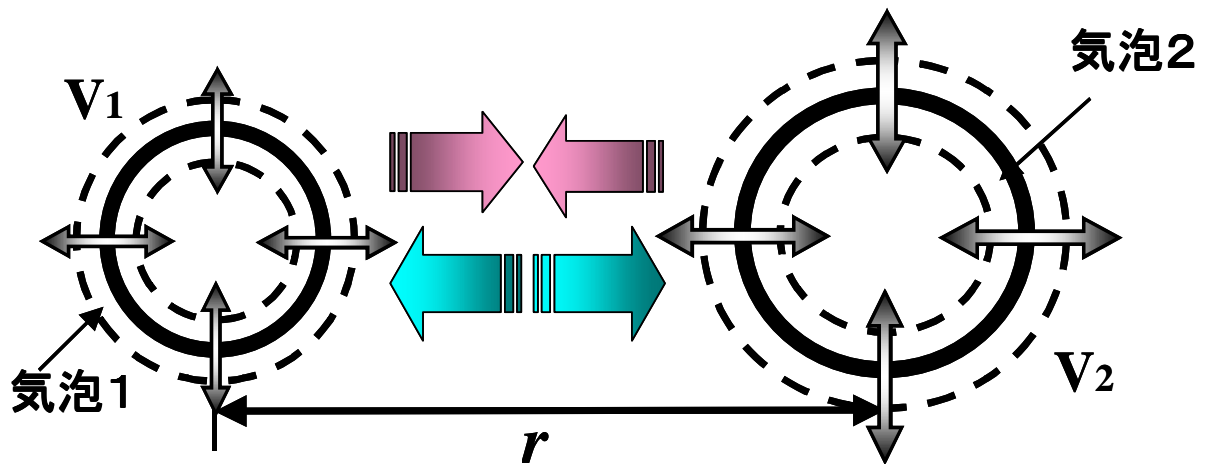


Fig.3-3 Secondary Bjerknes 力

$$F_{B,S} = \frac{\rho_0}{4\pi} \left\langle \dot{V}_1(t) \cdot \dot{V}_2(t) \right\rangle \frac{r}{|r|^3} \quad \dots (3-2)$$

ここで、 V_1 、 V_2 はそれぞれの気泡の体積、 r は気泡間の距離、 ρ_0 は周囲液体の密度を表している。また、Secondary Bjerknes force は気泡間の振動の位相によって、力の働く方向が異なる。

例えば、

In phase で振動しているとき（同期しているとき）

→ 2つの気泡は、引き合う

Out phase で振動しているとき（逆位相のとき）

→ 2つの気泡は、離れる

また、2つの気泡の半径を R_1 , R_2 、同位相で振動している気泡の周波数を ω とすると Secondary Bjerknes force は次式のようにも表せることが出来る。

$$F_{B,s} = \frac{2\pi\rho_o}{9} (\omega P_a)^2 k_1 k_2 \frac{R_1^3 R_2^3}{r_0^2} \dots (3-3)$$

ここで、 P_a は超音波の音圧、 k_1 , k_2 はそれぞれの気泡の圧縮率、 r_0 は2つの気泡間の距離を示している。

3-2-3. 気泡の膜の振動 (Rayleigh-Plesset 方程式)

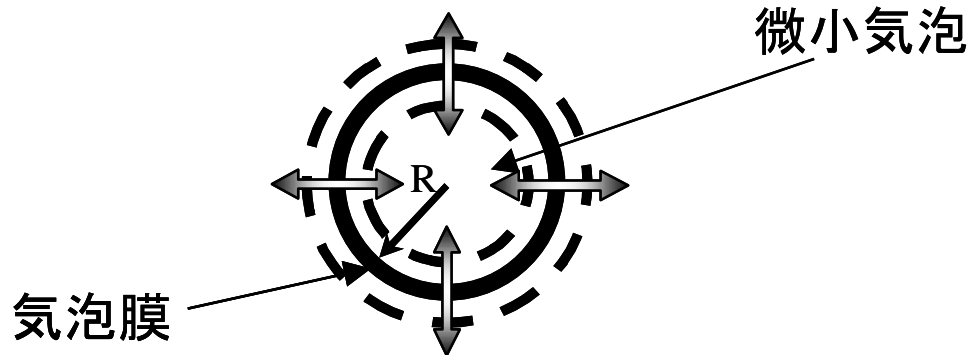


Fig.3-4 気泡膜の振動

ここでは、可圧縮の微小気泡が外部から正弦的な力を受け、振動を行う場合について説明する (Fig.3-4)。今、非圧縮性の流体中に次のような条件の気泡が運動しているとする。

- ① 微小気泡は球形のまま運動
- ② 内部ガスの放出はなし
- ③ 気泡は外部からの超音波で、非線形の振動を行っている

ここで、周囲液体の粘性、表面張力の効果を考慮した場合、気泡の半径 R が満たす運動方程式は次式で与えられる。

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}(\dot{R})^2 = \frac{1}{\rho} \left(p_B(t) - p_\infty - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} \right) \quad \dots\dots\dots (3-4)$$

$p_B(t)$: 気泡表面での圧力 (外部超音波による)

p_∞ : 気泡から充分離れた位置での静圧

ρ : 密度

σ : 表面張力

μ : 周囲液体のずれ粘性率

となる。この式は Rayleigh-Plesset 方程式とよばれている。また、この式より気泡が振動している時、気泡にはその振動を妨げるように表面張力や周囲の液体からの粘性力が働いているのが分かる。

・超音波により正弦的に振動させられている場合

超音波により気泡の膜が角周波数 ω で、振動させられているとすると気泡から充分離れた位置での音圧は次式のようになる。

$$p_{\infty}(t) = p_0 - p_A \sin(\omega t)$$

ここで、 p_A は微小振動である。このとき (3-1) 式は

$$R\ddot{R} + \frac{3}{2}(\dot{R})^2 = \frac{1}{\rho} \left[p_{g_0} \left(\frac{R_0}{R} \right)^{3k} - \{p_0 - p_A \sin(\omega t)\} - \frac{2\sigma}{R} - \frac{4\mu\dot{R}}{R} \right] \quad \dots (3-5)$$

となる。ここで

R_0 : 平衡状態での気泡の半径

p_{g_0} : 気泡の平衡状態での内部圧力 ($p_0 + \frac{2\sigma}{R_0}$)

また、 k は平衡条件により値がことなり、等温振動、つまり発生した熱が逃げる程充分ゆっくり振動するならば1、反対に熱が逃げるまもないほど速く振動を行うならば1.4となる。

また、(3-5)式において、変形が小さいときには、共振現象を引き起こす。
つまり、静圧 p_{∞} が

$$p_{\infty}(t) = p_0 \{1 - \varepsilon \sin(\omega t)\} \quad \dots (3-6)$$

となるとき、 $\varepsilon \ll 1$ とすると

$$R = R_0(1 + \varepsilon x_1) \quad \dots (3-7)$$

このとき気泡の壁の運動方程式 (Rayleigh-Plesset) 方程式は、

$$\ddot{x}_1 + \left(\frac{4\mu}{\rho R_0^2} \right) \cdot \dot{x}_1 + \frac{1}{\rho R_0^2} \left(3kp_{g_0} - \frac{2\sigma}{R_0} \right) \cdot x_1 = \frac{p_0}{R_0^2 \rho} \sin(\omega t) \quad \dots (3-8)$$

となり、エネルギーの減衰を含む共振現象があらわされる。

このとき気泡の共振周波数 ω_r は

$$\omega_r^2 = \omega_0^2 - \beta \quad \cdot \cdot \cdot (3-9)$$

$$\omega_0^2 = \frac{1}{\rho R_0^2} \left[3k \left(p_0 + \frac{2\sigma}{R_0} \right) - \frac{2\sigma}{R_0} \right] \quad \cdot \cdot \cdot (3-10)$$

$$\beta = \frac{4\mu}{\rho R_0^2} \quad \cdot \cdot \cdot (3-11)$$

となるが (3-9) 式より、気泡が小さく、またその密度が小さいほど共振周波数が高くなるのが確認できる。

例として、断熱変化で通常の大気中での、共振周波数 (Hz) をあげておく。この条件のとき、(3-9) 式は以下ようになる。

$$f_r \cong \frac{3.26}{R_0} \quad R_0 : \text{気泡の半径 (m)}$$

$$\text{例} \quad R_0 : 1 \mu \text{ m} \rightarrow f_r = 3.26 \text{ MHz}$$

$$R_0 : 1 \text{ mm} \rightarrow f_r = 3.26 \text{ KHz}$$

第4章 微小気泡の非線形振動を用いた超音波トラッピング法

4-1. 微小気泡の非線形性について

4-1-1. 気泡の非線形振動による2次超音波の放射

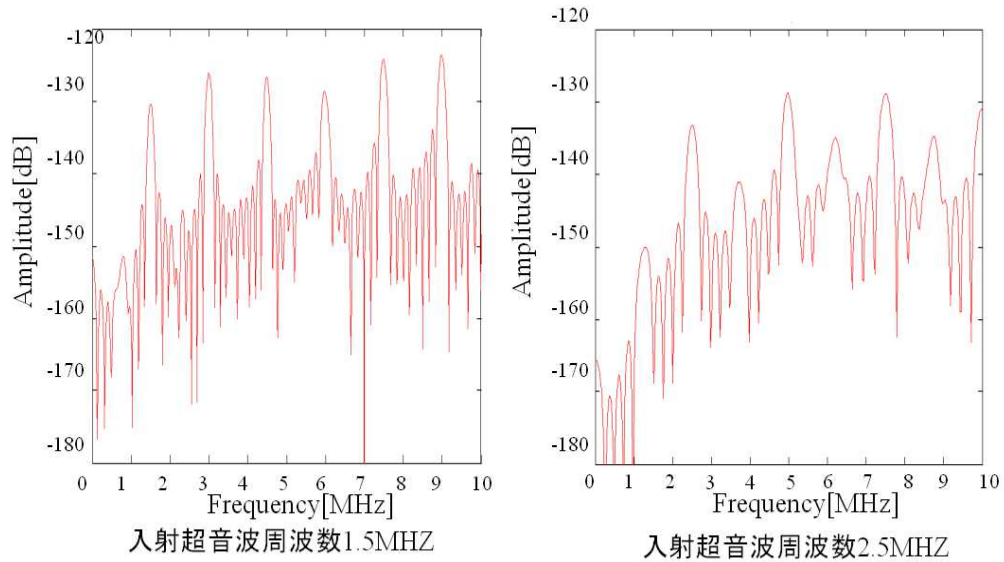
現在までに超音波場中の気泡から2次放射超音波が確認されているが、このイメージをFig.4-1に示す。これは Rayleigh-Plesset 方程式の数値解析の結果であり、数値解析のモデルは次の通りである。

入射超音波周波数	2.5MHz
入射波音圧	100kPa
気泡半径	0.65 μ m
Shell thickness	4nm
Shell sear modulus	5MPa
Shell viscosity	80mPa \cdot s

入射超音波周波数	1.5MHz
入射波音圧	100kPa
気泡半径	0.65 μ m
Shell thickness	4nm
Shell sear modulus	5MPa
Shell viscosity	80mPa \cdot s

放射される2次超音波の周波数は入射超音波の周波数の高調波成分を含んでいる。入射超音波の周波数が変われば2次超音波の周波数も変化する。

Rayleigh-Plesset方程式による2次超音波の周波数



入射超音波の周波数の高調波成分を持った2次超音波が放射される
→入射超音波の周波数を変えると2次超音波の周波数が変わる

Fig4-1 微小気泡からの2次超音波の周波数成分

4-2. 音響インピーダンスの異なる物体へのトラッピング

4-2-1. 反射面における自己トラッピング

薬液を効果的に作用させるためにもターゲット部に気泡を効率良くトラッピングする技術として、音響インピーダンスの異なる物体を利用したトラッピング方法がある。血管と血液では音響インピーダンスが異なる。そこで血管表面に気泡を付着させるために、血管表面での超音波の反射波を利用する。超音波中で振動する気泡には、気泡間に音響放射圧である Secondary Bjerknes 力が働き、気泡が集合すると共に気泡集合がほぼ波長間隔で並ぶ現象が観察される。超音波を照射したときに気泡から放射される非線形 2 次超音波を用いることで、境界面上に気泡集合を形成させる。音圧の比較的高い超音波を気泡に照射すると、気泡は非線形振動を生じ、周囲に周波数の異なる 2 次超音波が放射する。気泡付近に境界面があると境界面で 2 次超音波が反射し、この反射超音波の音圧勾配により気泡には Secondary Bjerknes 力が働き気泡が境界面にトラッピングされる。境界面に気泡集合ができると、これを核として境界表面上に気泡集合が成長していく

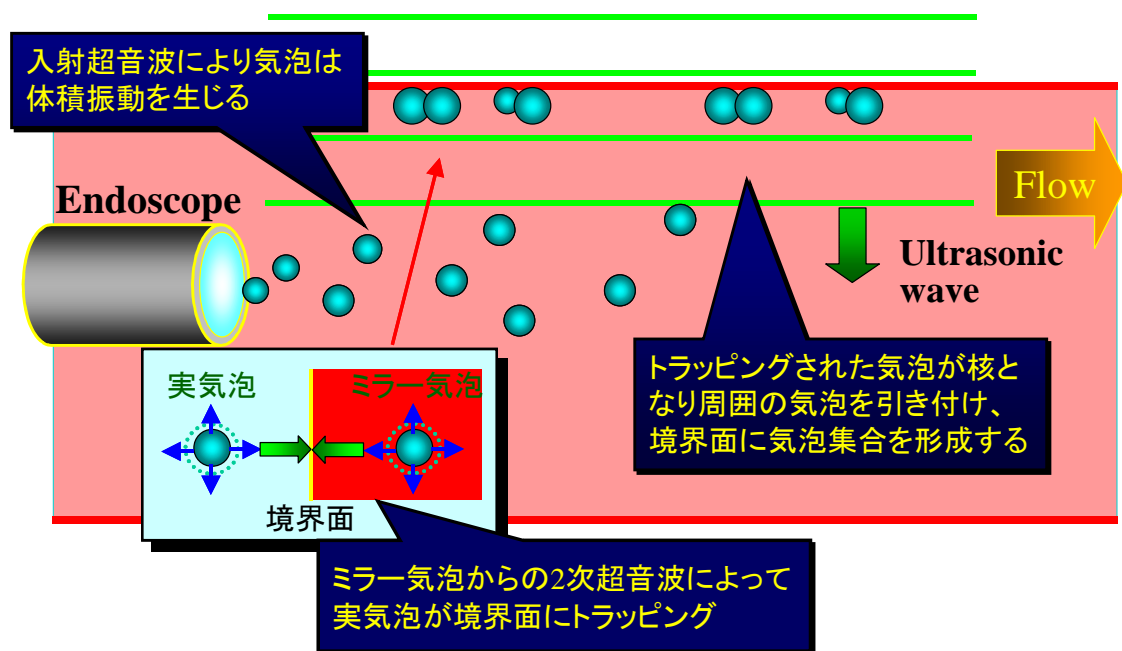


Fig.4-2 音響インピーダンスの異なる物体へのトラッピング

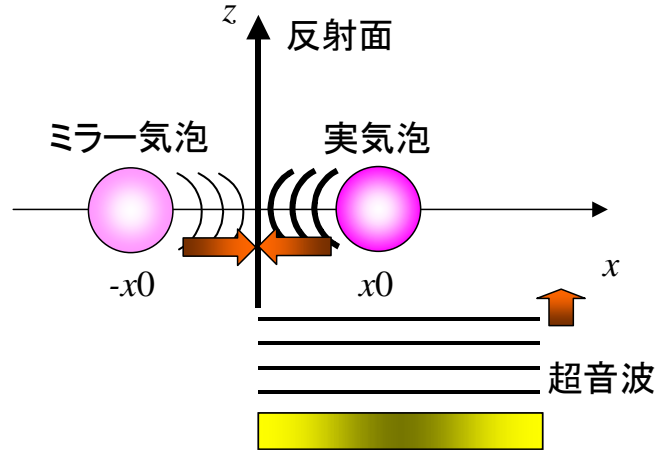


Fig.4-3 実気泡とミラー気泡の間に働く Bjerknes 力

次に、実気泡とミラー気泡の間に働く Bjerknes 力について示す。
入射超音波は、

$$P = P_0 \exp(j(\omega t - kz))$$

(ここで、 P_0 : 入射超音波の音圧、 k : 入射超音波の波数) となる。
入射超音波によって生じる実気泡の非線形体積振動は、

$$V = \sum_n V_{0,n} \exp(j(\omega_n t + \phi_n))$$

(ここで、 $V_{0,n}$: 非線形体積振動の振幅、 ϕ_n : 入射超音波との位相差) となる。

実気泡からの 2 次超音波は (ただし、平面波と考える)、

$$P_{2,R} = \sum_n P_{2,n} \exp(j(\omega_n t + k_n x + \phi_n + \theta_n)) \quad (4)$$

(ここで、 $P_{2,n}$: 2 次超音波の音圧、 k_n : 2 次超音波の波数、 θ_n : 体積振動との位相差) と
なる。

音響インピーダンスの異なる物体の表面の反射率を r とすると、ミラー気泡からの 2 次超音波は、

$$P_{2,M} = \sum_n r P_{2,n} \exp(j(\omega_n t - k_n x + \phi_n + \theta_n)) \quad (4)$$

となる。

今、実気泡のある位置を $x = x_0$ とすると、 $x = x_0$ における音圧勾配は

$$\left. \frac{\partial P_{2,M}}{\partial x} \right|_{x=x_0} = -2j \sum_n r k_n P_{2,n} \exp(j(\omega_n t - 2k_n x_0 + \phi_n + \theta_n)) \quad (4-5)$$

(4-2)(4-5)より、実気泡が受ける Bjerknes 力は、

$$\begin{aligned} F_B &= -\frac{1}{2} \text{Re} \langle \nabla P \cdot V^* \rangle \\ &= \frac{1}{2} \text{Re} \left\langle -2j \sum_n r k_n P_{2,n} \exp(j(\omega_n t - 2k_n x_0 + \phi_n + \theta_n)) \cdot \sum_n V_{0,n} \exp(-j(\omega_n t + \phi_n)) \right\rangle \end{aligned} \quad (4-6)$$

となり、この式を簡略化すると、

$$F_B = -\sum_n r k_n P_{2,n} V_{0,n} \sin(\theta_n - 2k_n x_0) \quad (4-7)$$

となる。気泡の振動が Pulsator Model で表されるとすると、 $\theta_n = \frac{\pi}{2}$, for all n であるので、

$$F_B = -\sum_n r k_n P_{2,n} V_{0,n} \cos(2k_n x_0) \quad (4-8)$$

これが実気泡に働く Bjerknes 力となる。

(4-8)式から

- (1) 複数の高調波成分があると気泡振動の周波数が高い成分ほど、より大きく音響放射圧の発生に関与する。(気泡に加わる Bjerknes 力の HPF 特性)
- (2) 複数の高調波成分があつたとしても $x=0$ (境界面) において全ての高調波成分は同相で音響放射圧を発生し、これは負の値であるので、 r が正の場合 (つまり音響インピーダンスが高い媒質が反射面であつたとき) では反射面へ実気泡が付着する。

第 5 章 基礎実験系

5-1. 超音波振動子

5-1-1. 特性および形状

実験に用いた超音波振動子のパラメータを以下に示す。凹面超音波振動子(Fig.5-1)で大きさは $10 \times 10 \text{ mm}$ で曲率半径は 20 mm である。

音圧や周波数、位相などは、振動子に接続した発振器によって制御を行なっている。凹面超音波振動子に接続した発振器は気泡トラッピング用に WF1974(NF 回路設計)、ソノポレーション用として 33120A, 33250A(Agilent) を用いた。必要な超音波の音圧を得るために、気泡トラッピング用超音波はパワーアンプ HL-450B(東京ハイパワー)、ソノポレーション用超音波にはパワーアンプ HL-100B DX(東京ハイパワー)をそれぞれ用いて出力を増幅し、超音波振動子に電圧を印加する。気泡トラッピング用の発振器とソノポレーション用の発振器はリレー回路によって PC 制御により切り替えて駆動する。

実験に際し、凹面超音波振動子は同じ曲率半径(20 mm)をもつアクリル製の振動子ホルダー (Fig.5-2) に 2 枚の超音波振動子が中央を境となりあうように設置した。また、凹面超音波振動子が発生させる音圧を Fig.5-3(周波数: 2.5 MHz)、Fig.5-4(音圧: 25 kPa)に示す。音圧の測定にはオンダ社のハイドロフォンプローブ HNR1000 を用いて、収束点にプローブを設置し測定する。Fig.5-3 では、横軸を振動子に印加した電圧(V_{pp})、縦軸を超音波の音圧(kPa)とする。Fig.5-4 では、横軸を周波数(MHz)、縦軸を印加した電圧(V)とする。

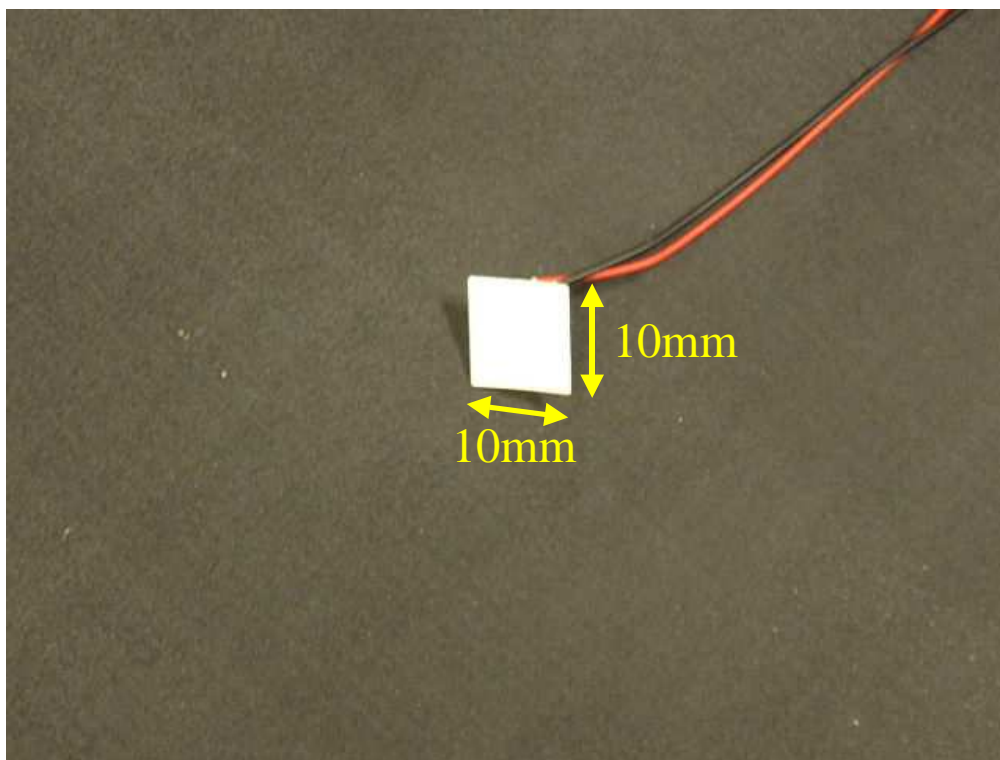


Fig.5-1 凹面超音波振動子

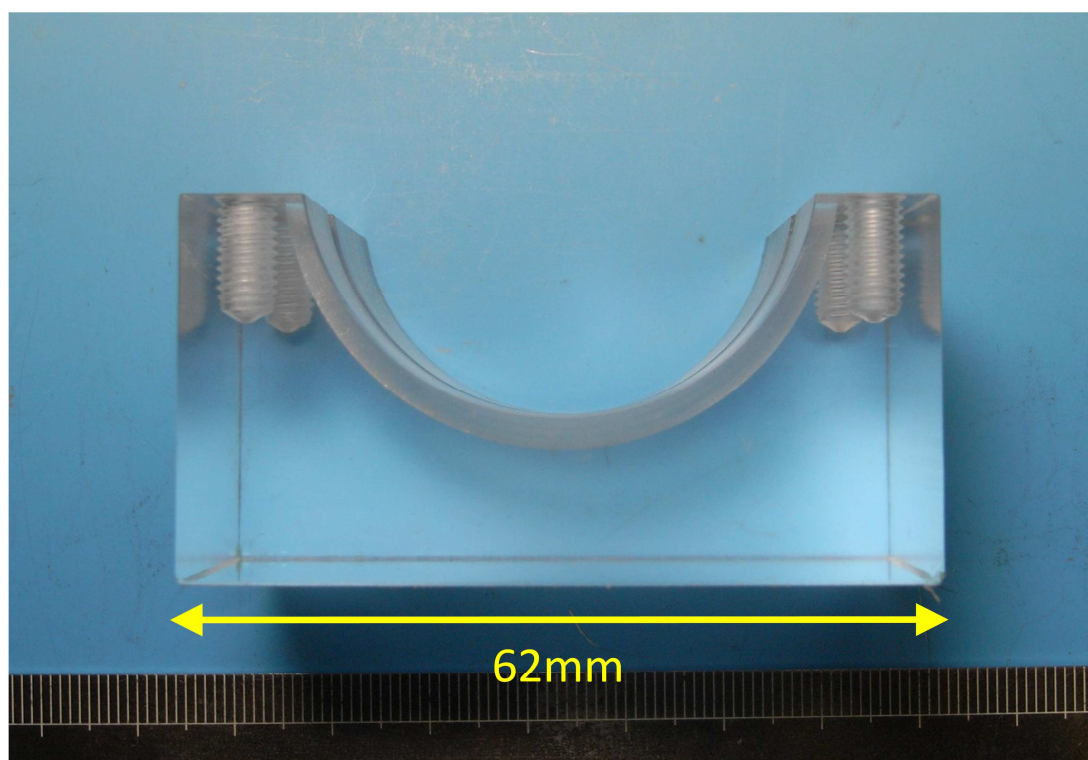


Fig.5-2 振動子ホルダー

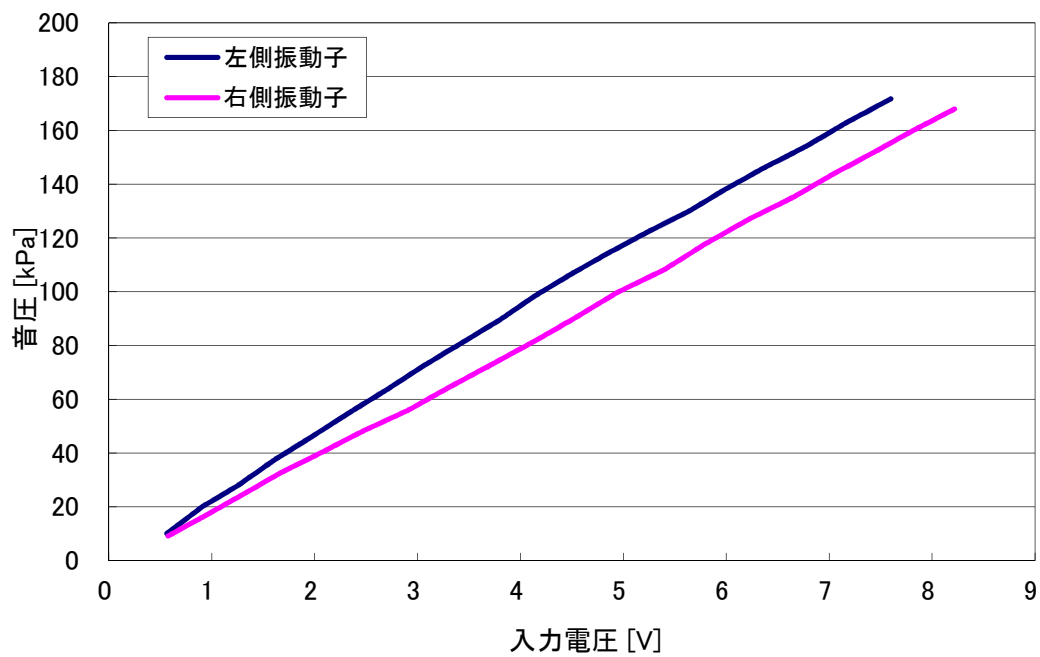


Fig.5-3 凹面超音波振動子の音圧(2.5MHz)

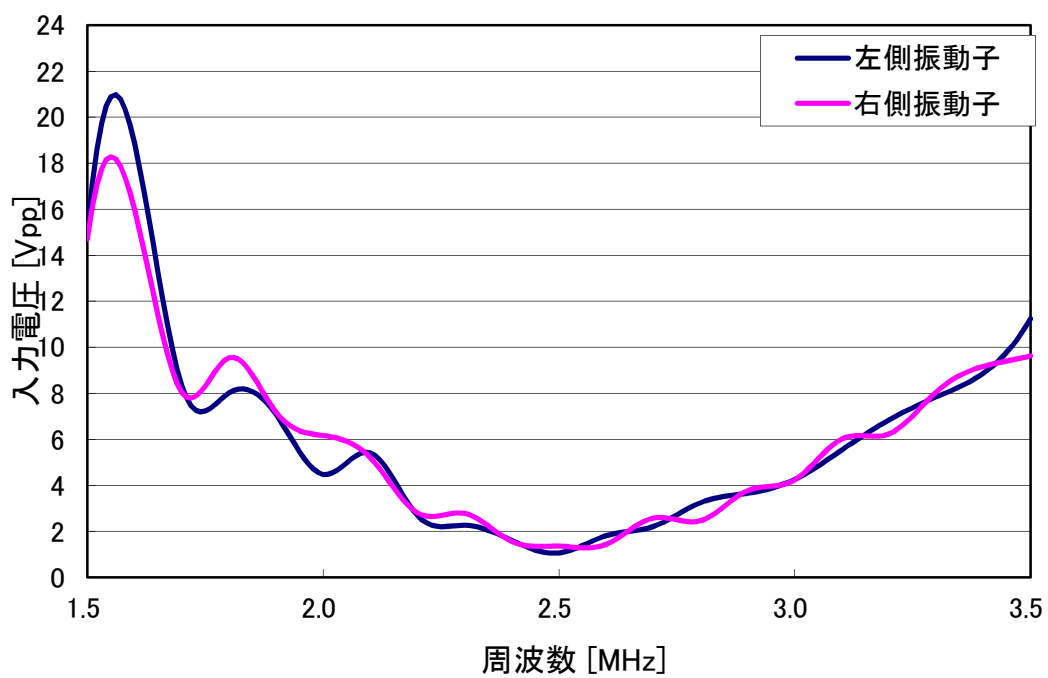


Fig.5-4 凹面超音波振動子の入力電圧特性(音圧 25kPa)

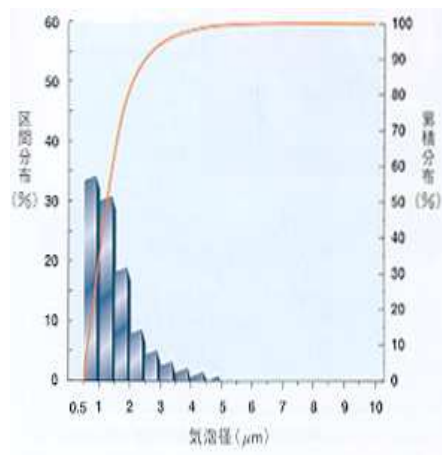
5-2. 微小気泡

5-2-1. レボビスト

今回微小気泡として、超音波造影剤として使用されるレボビストを使用した。レボビストは、糖類のガラクトースと脂肪酸であるパルチミン酸の混合物である粉末状の製剤で、注射用水にガラクトース微粒子が溶けることにより微小気泡が発生する。また、この微小気泡の平均粒径は $1.3\mu\text{m}$ で毛細血管径よりも小さく安定しており、全身の血管を循環することができるため、全身の超音波診断に非常に有効な製剤である。概要を Fig.5-5 に示す。



顕微鏡写真(5000倍)
材質:ガラクトース
パルチミン酸



気泡径分布
(平均粒径 $1.3\mu\text{m}$)

Fig.5-5 レボビストの概要

5-3. 生体模擬ファントム

5-3-1. NIPA ゲル

今回、生体模擬ファントムとして用いた NIPA ゲルは、高分子ゲルの一種である。高分子ゲルとは高分子が架橋されることで三次元的な網目構造を構成していて、内部が溶媒によって膨潤されたゲルである。

NIPA ゲルは透明度が高いため、外部から内部の観察が可能であり、高い加工性や自立性を持つ。また、生体組織に近い音響特性(2-3%以下)、弾性(8-20Pa)を持ち、可逆的な温度応答性を有する。これは、NIPA ゲルが 33~35℃程度に相転移温度があり、それ以下では親水性で溶媒を吸収し膨潤、それ以上では疎水性となり溶媒を放出するので体積が縮小し、白く変化する。

実験に用いた NIPA ゲルは、厚さ 4mm の NIPA ゲルの板に直径 2mm の円柱状の穴が空いた構造であり、水中における超音波反射率が約 2.7%のものである。具体的な NIPA ゲルの作成方法を以下に示す。

<薬剤分量>

NIPA(N-イソプロピルアクリルアミド) : 9.0520[g] (1 mol/l)

MBAA N-N(メチレンビス) : 0.2480[g] (2 mol%)

APS(ペルオキシ二硫酸アンモニウム) : 0.0405[g] (0.2 mol%)

TEMED(テトラメチルエチレンジアミン) : 80[μL] (1 μl/ml)

超純水 : 約 80[ml]

1. NIPA,MBAA,APS を純水に溶解させ、体積が 80ml になるように純水の量を調整する。
2. 溶液中の酸素を減らすため、窒素バブリングを約 1 時間行なう。
3. TEMED を加え、型に注ぐ。
4. ゲル化後(約 20 時間後)型から取り出し、溶媒交換(4 日間以上)。

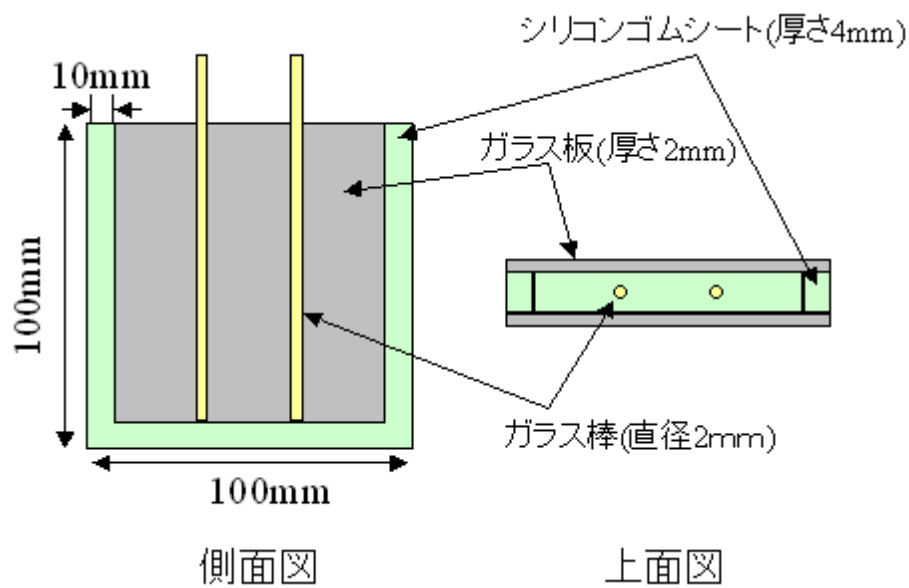


Fig.5-6 ゲル作成用容器



Fig.5-7 NIPA ゲルファントム

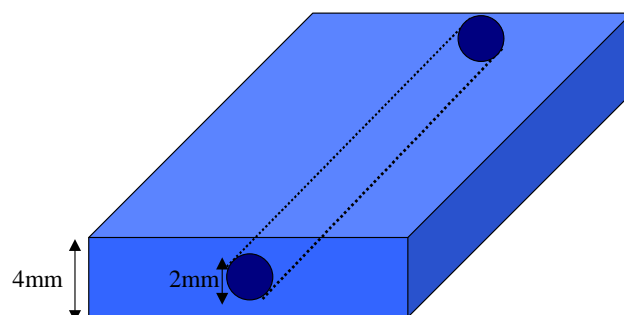


Fig.5-8 NIPA ゲル 流路形状

5-4. 基礎実験系

実験系の概略図を Fig.5-9 に示す。模擬血管ファントムとして使用する NIPA ゲルは Fig.5-10, Fig.5-11 に示すように管の入出口にシリコンチューブを接着し、実験中に NIPA ゲルが浮遊しないようにアルミの板上に接着して使用した。NIPA ゲル内の流路は 2 つの超音波振動子の収束点を通るように設置した。

シリコンチューブの片方をロータリーポンプに取り付け、もう一方から気泡を含んだ水溶液を流路内に引き込む。十分に流路に引き込んだ後、超音波を照射し、流路内の気泡の様子を光学顕微鏡による観察系に取り付けたデジタルカメラ(CANON EOS7D)によって観察し、EOS Utility を使用してパーソナルコンピュータでキャプチャした。短時間での十分な露光を可能にするため、LED 照明に高輝度白色 LED(NVSW119AT, 日亜化学)を用い、結像レンズ(プラスチック非球面ハイブリッドレンズ、Edmund Optics)および対物レンズ(Apo SL 10x, ミットヨ)によって観察領域に集光可能なユニットを作成した(Fig.5-13)。このユニットを複数設置し、光量を確保した。

気泡破壊実験後に共焦点レーザー顕微鏡(OLYMPUS OLS4000)を用いて観測した。超音波振動子はリレー回路とパワーアンプを通して発振器に接続されている。リレー回路(Fig.5-14)を用いてパワーアンプと発振器を切り替えているのは一組のパワーアンプと発振器では音圧の範囲が気泡捕捉用の音圧と気泡破壊用の高音圧の両方をカバーすることはできないからである。リレー回路の切り替え、Bubble Shaker(Fig.5-13)や Rotary Pump の制御は USB で PC に接続したテクノウェーブ社の USBM3069F(Fig.5-12)からのデジタル信号で行った。

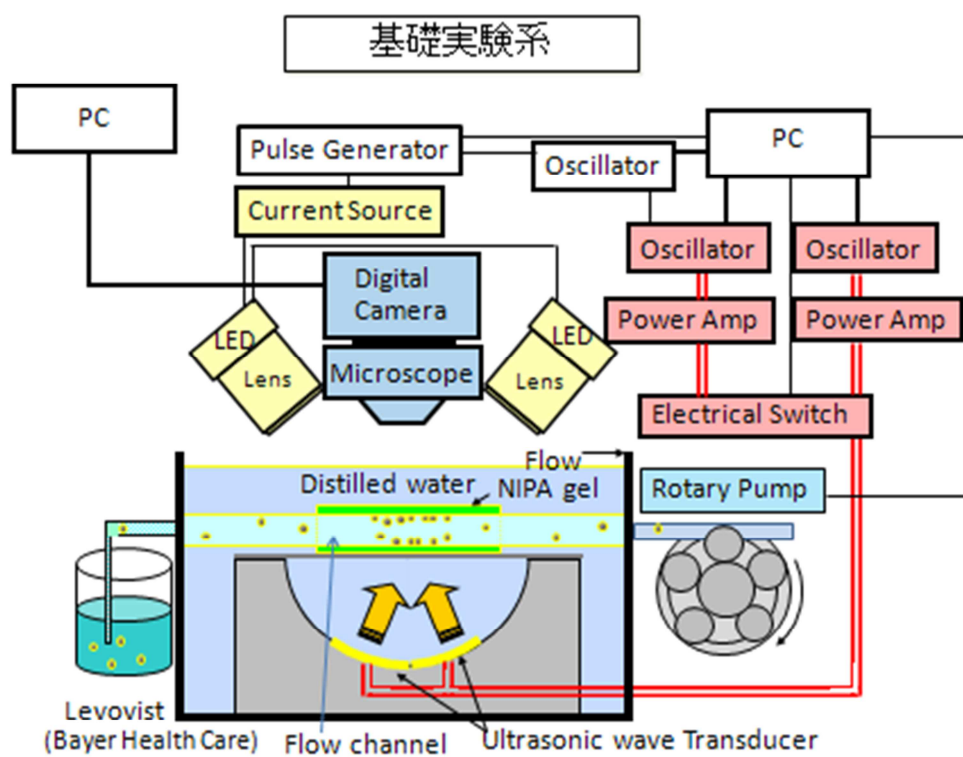


Fig.5-9 基礎實驗系

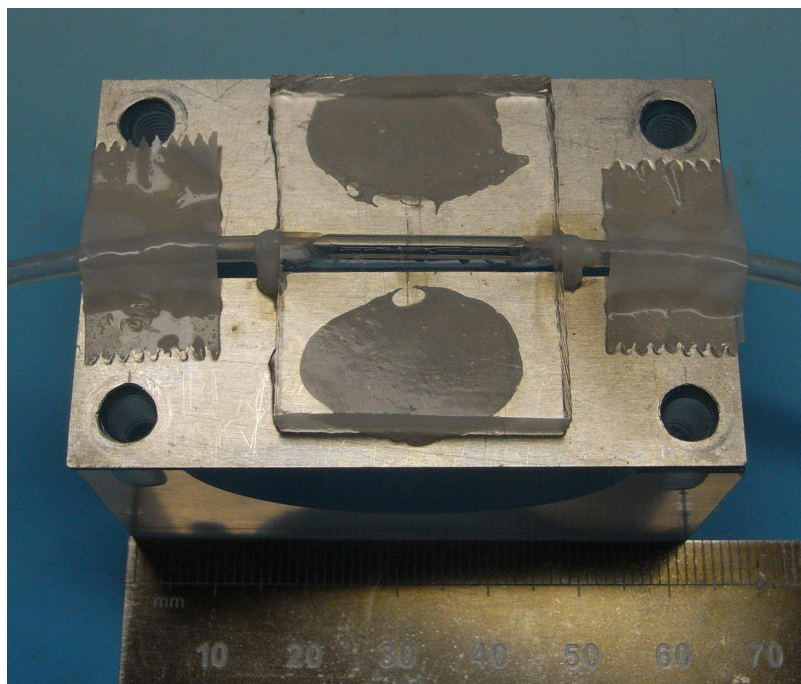


Fig.5-10 模擬血管セル

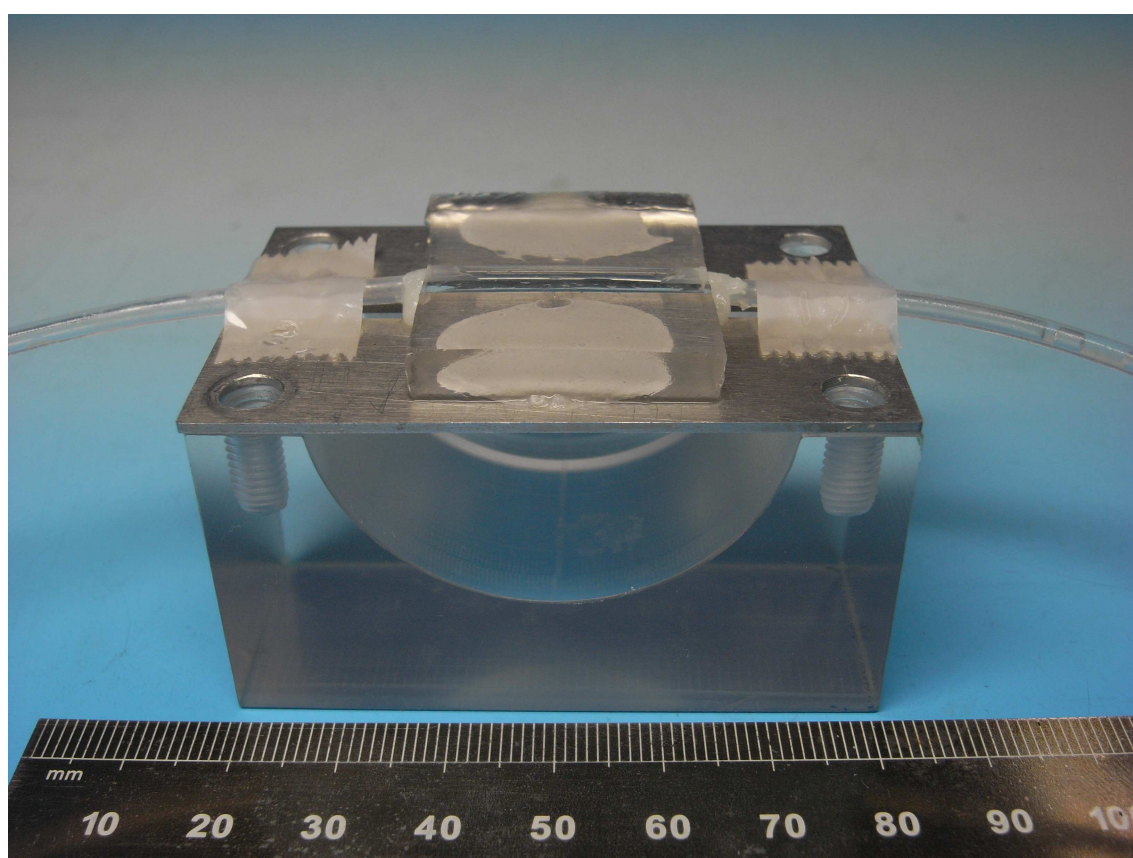


Fig.5-11 模擬血管セル設置図

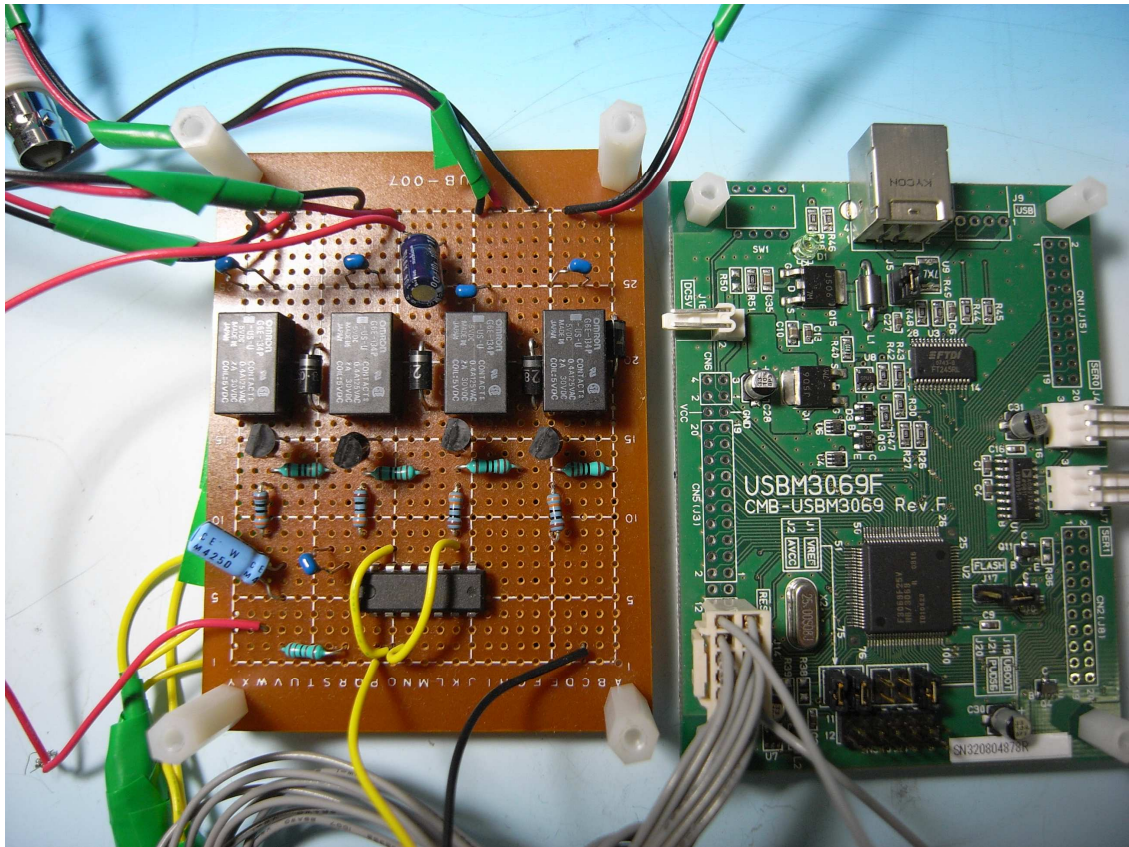


Fig.5-12 リレー回路および装置制御用インターフェイス(USBM3069f)



Fig.5-13 LED 照明ユニット (LED および集光用光学系)

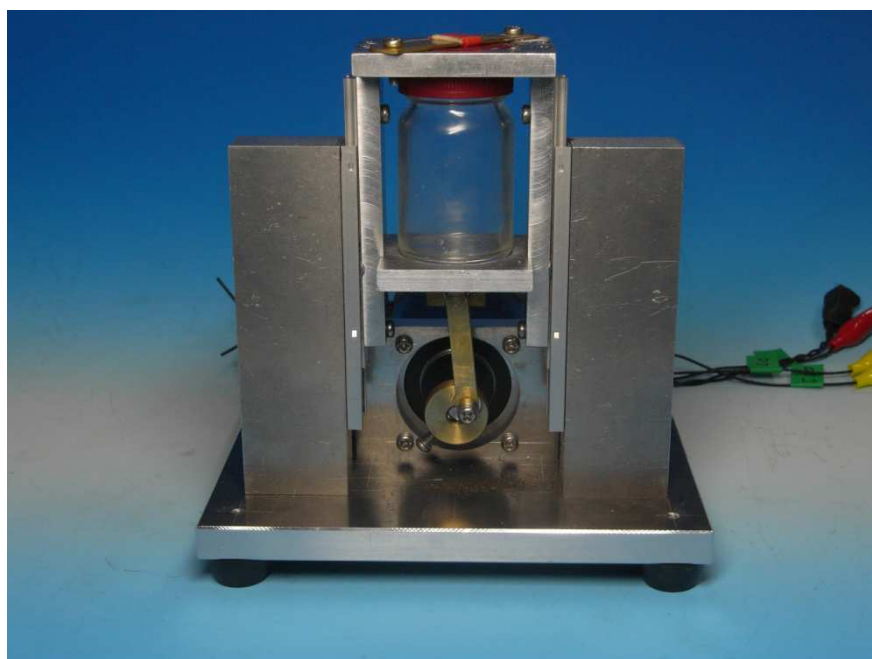


Fig.5-14 レボビスト・シェーカー

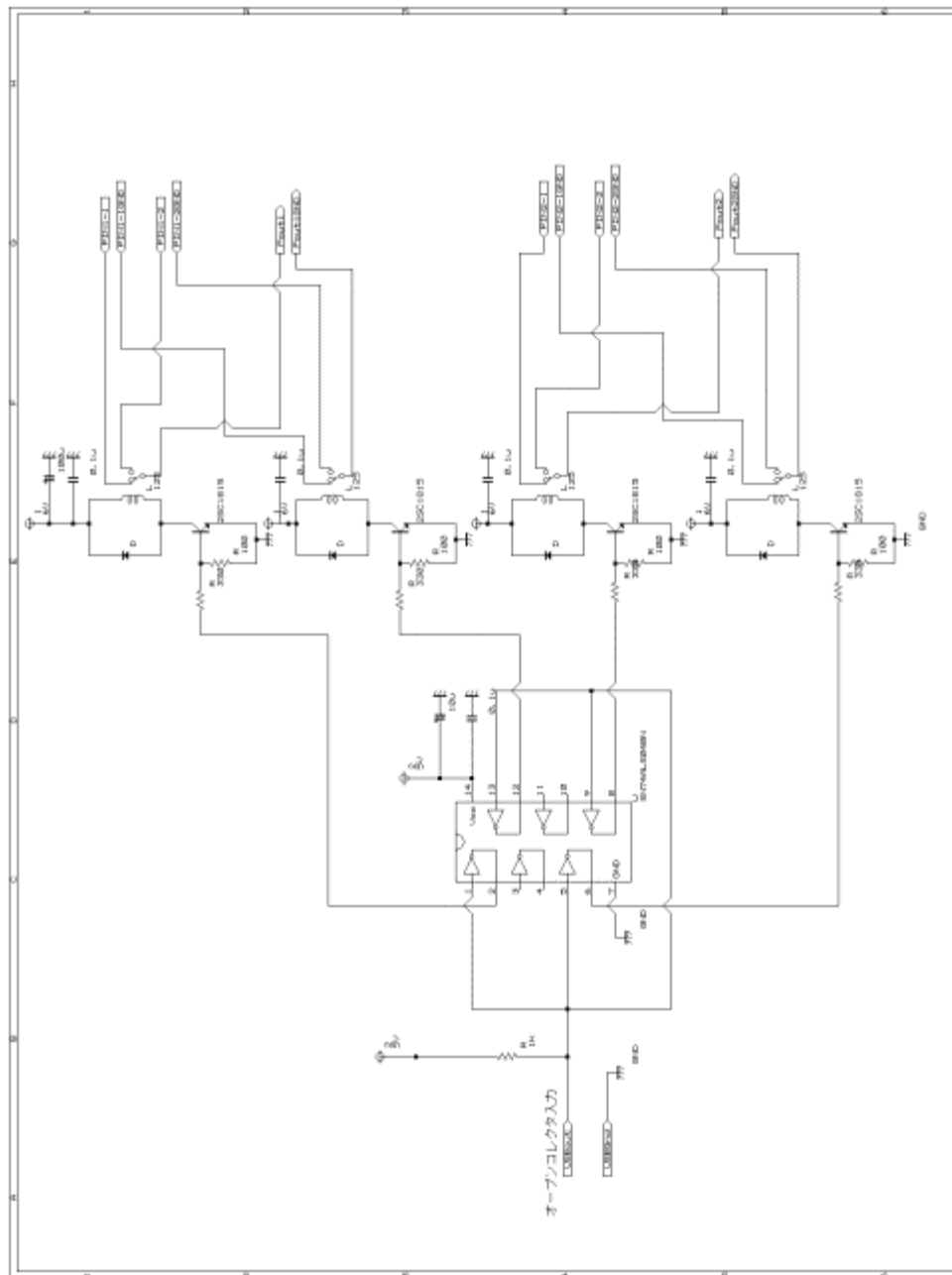


Fig.5-15 リレー回路図

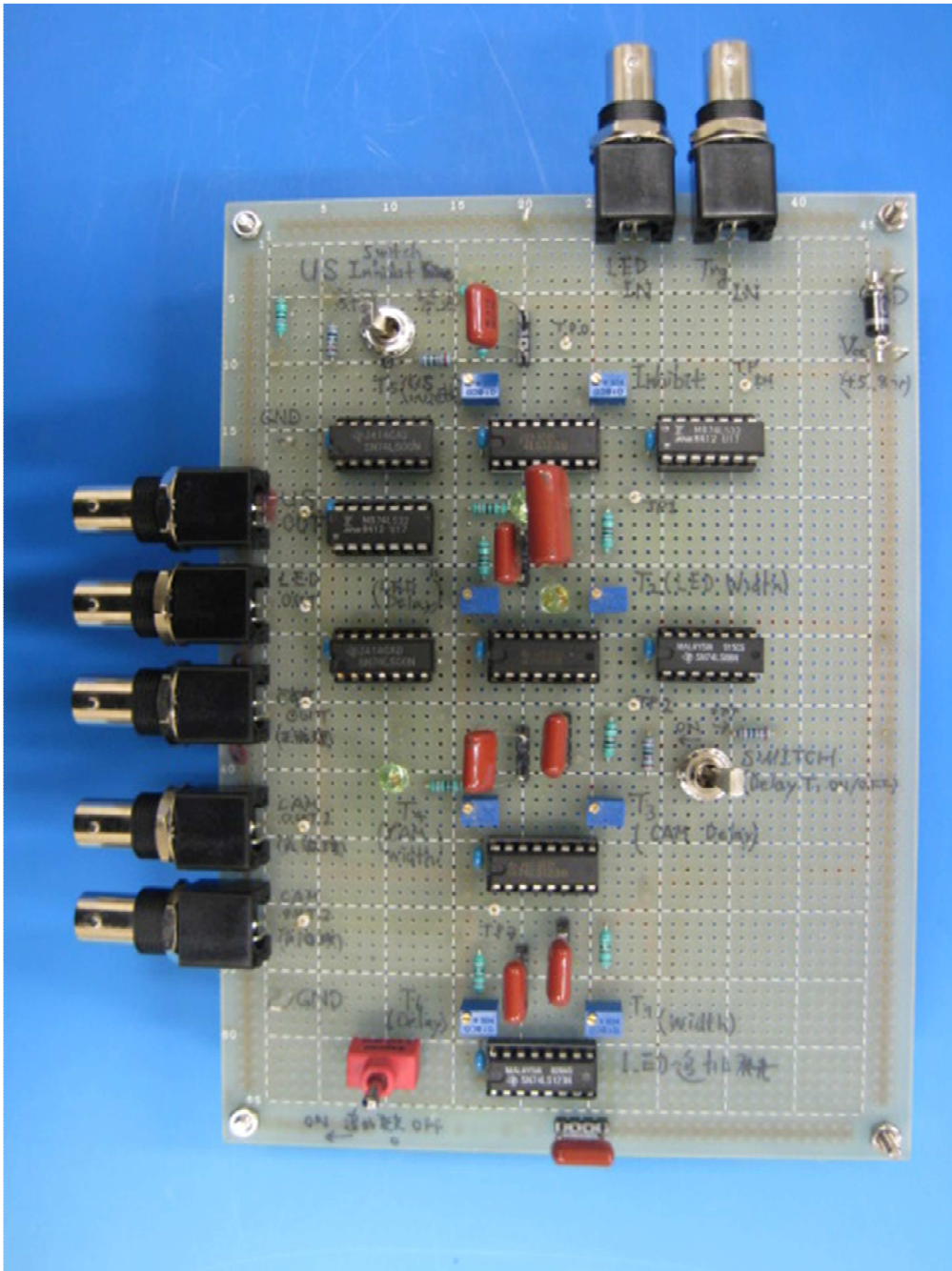


Fig.5-16 論理回路

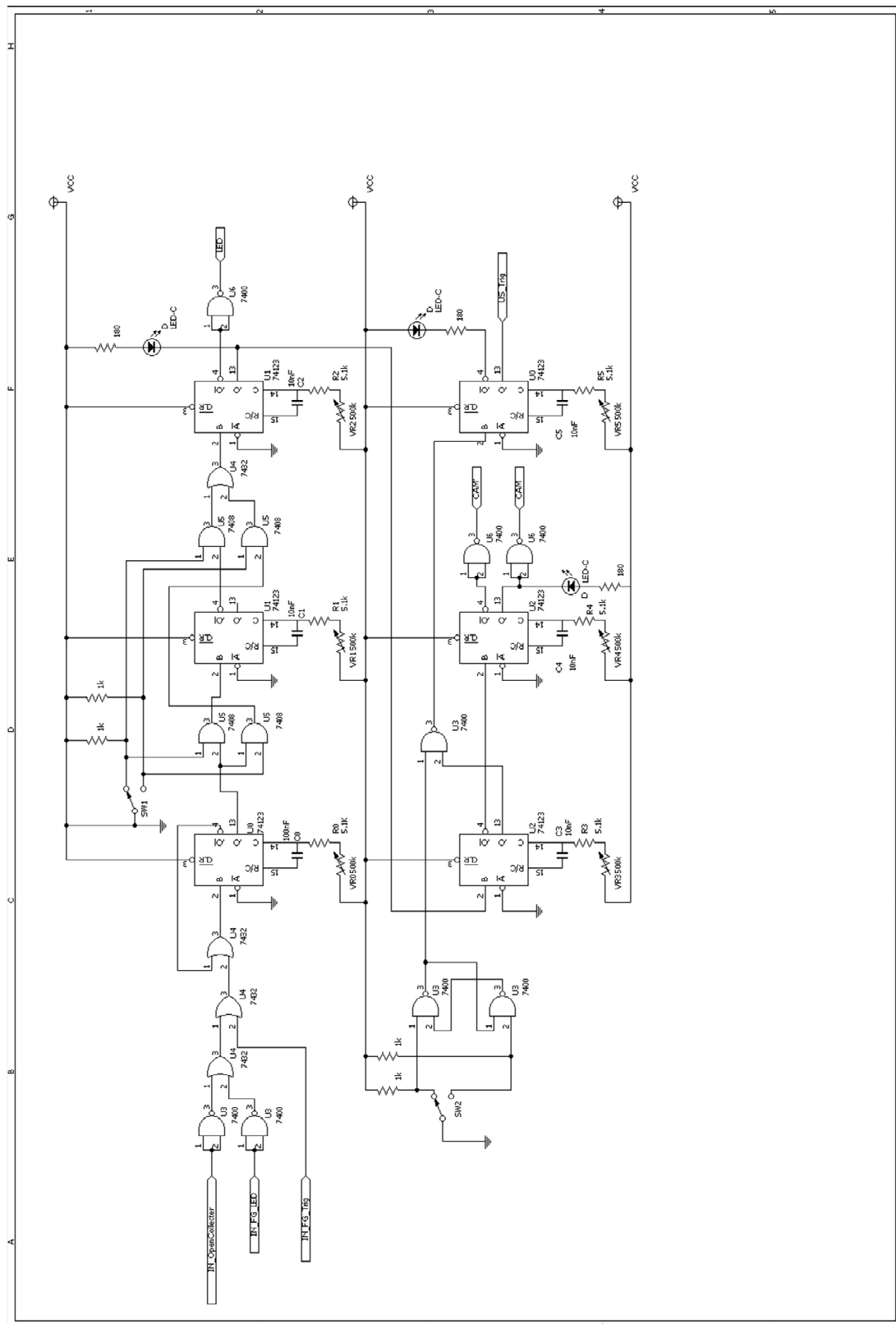


Fig5-17 論理回路 回路図

第6章 気泡クラウドキャビテーション実験

現在、超音波による DDS では吸収改善技術として気泡のソノポレーションが考えられている。気泡のソノポレーションとは高圧超音波などにより気泡を破壊したときの衝撃で発生するマイクロジェット流で細胞表面に微小な穴を形成し、薬剤の効果を高めようというものである。

本研究では、捕捉した多数の気泡群の破壊（気泡クラウドキャビテーション）における気泡運動のダイナミクスの観察を行い、微小窪み形成との関わりについて検証した。

6-1. 実験プロトコル

＜ソノポレーション実験手順＞

1. 流路内微小気泡(レボビスト)を導入する

レボビスト水溶液濃度： 0.06g/5.5ml この濃度を基準とした。

2. 平均流速： 1.1mm/s

3. 流路内に脱気水を導入し、浮遊する微小気泡を除去する

4. ポンピング超音波を照射し、流路壁面へ気泡をプリトラッピングする。

付着気泡を静止画撮影し、記録する。

撮影機器：Canon EOS7D

5. 付着気泡をキャビテーションさせる。

高音圧超音波を照射し、キャビテーションを起こす。

同時に、この様子をカメラにより撮影し、記録する。

6. 流路面に形成された微小窪みの観察

観測ツール：共焦点レーザー顕微鏡 OLYMPUS 社 LEXT-4000

観測領域(ROI)：128 μ m*528 μ m

＜レボビスト水溶液の作成手順＞

1. 容器に水 5.5ml、レボビスト粉末 0.06g を加える。
2. 容器に蓋をし、約 20 秒間振る
3. 1 分間放置する

水溶液中のレボビストの寿命は約 1 時間であるが、超音波に対する反応の劣化および微小気泡の体積減少を考慮し、また作成後すぐは気泡粒径が安定せず、トラッピングおよび気泡のキャビテーションに影響を与える恐れがある。

そこで、全実験において、作成 1 分後に実験を行った。

＜生体模擬血管ファントム使用時の留意点＞

1. 作成後、エポキシ系接着剤がある程度凝固するまで約 30 分安置する。

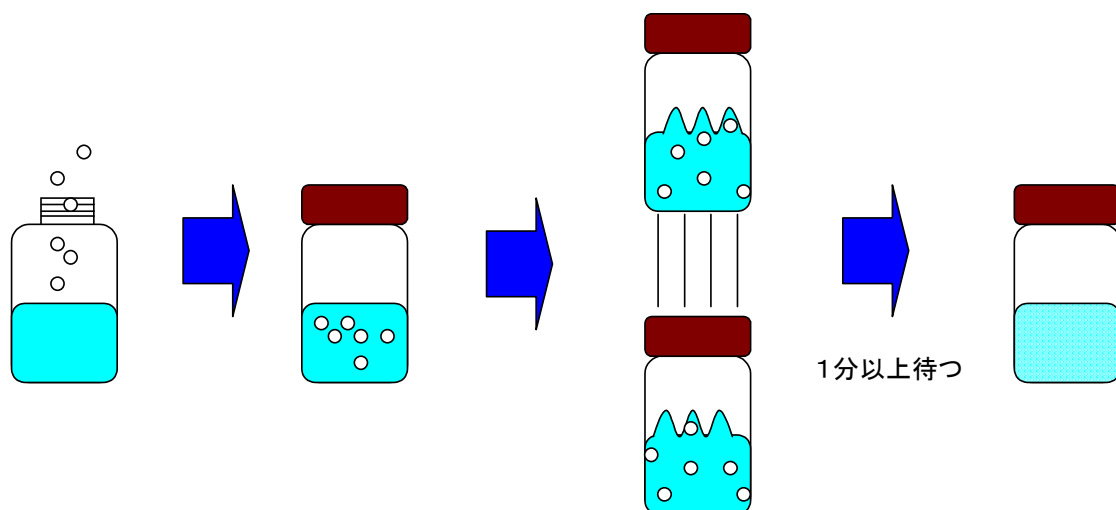


Fig.6-1 レボビスト水溶液作成手順

6-2. 気泡クラウドキャビテーション撮影実験

6-2-1. 気泡クラウドキャビテーションのダイナミクス

本研究では、まず気泡クラウドキャビテーションダイナミクスの時間的な規模や、観察に必要な光量等を把握する目的も含めて、静止画撮影実験を行った。撮影は、デジタルカメラとLED照明による露光時間制御を用いて行った。

Fig.6-2 に結果を示す。

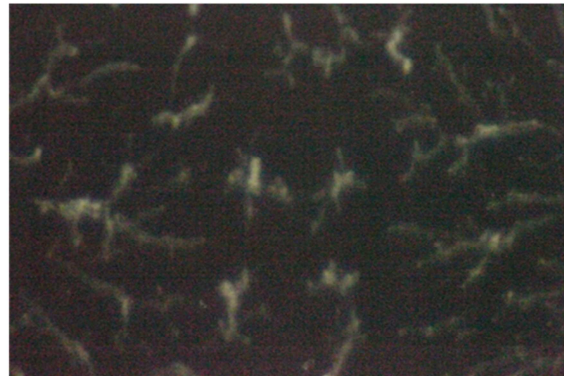
2.5MHz 2MPa 250波

0.06g/5.5ml 100kPa 100ms × 3回

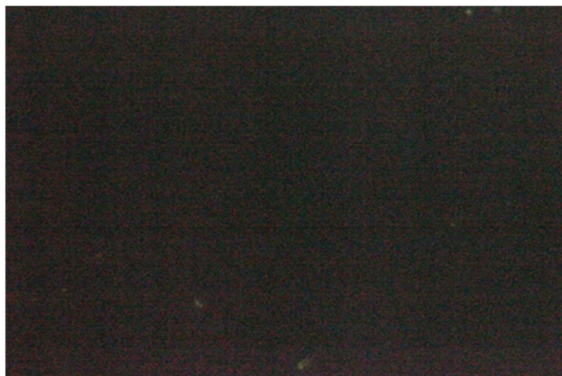
200 μ m



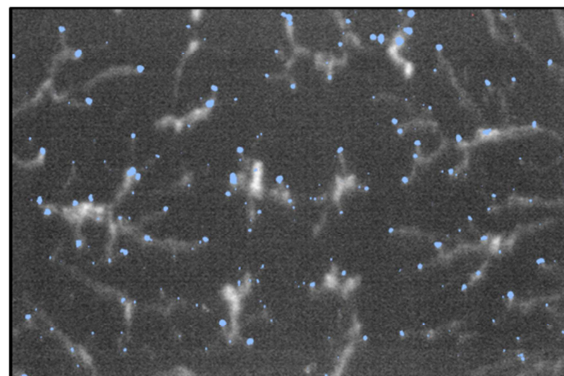
トラッピング



気泡破壊直後(0~100 μ s)



気泡破壊後



重ね合わせ
(青:トラッピング気泡)

Fig.6-2 キャビテーションの静止画撮影

気泡破壊超音波により、靄のような像が撮影されているが、トラッピング気泡の位置と重ね合わせると、運動した気泡クラウドの残像（軌跡）であることが推察される。

また撮影された軌跡と、形成された微小窪みの位置関係を Fig.6-3 に示す。

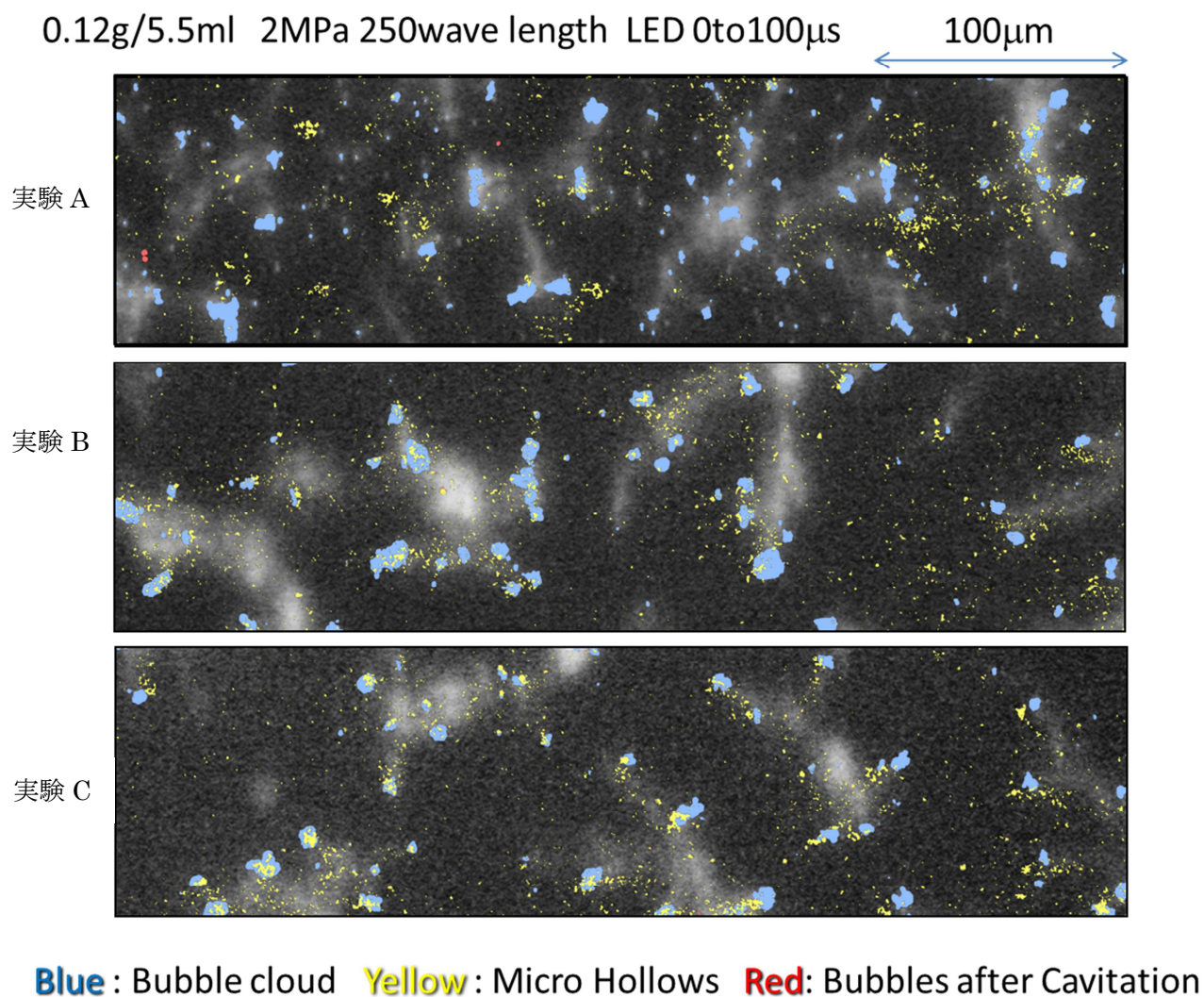


Fig.6-3 気泡クラウドの軌跡と微小窪みの位置関係

気泡クラウドの軌跡と微小窪みの位置に一定の関連が認められ、キャビテーション時の気泡運動が、微小窪み形成に関わっていることがわかる。

デジタルカメラによる静止画撮影結果から、気泡クラウドの運動と微小窪みに関係性があることが推察される。しかし、撮影された白い像と微小窪みの位置が完全には一致しないことから、白い像が気泡運動の軌跡である確証、その場合のより詳細な気泡運動の様子を把握することが必要と考え、高速度カメラを用いた動画撮影実験を行った。

その結果、興味深い現象が観察された。これをうけて、気泡クラウドキャビテーションのダイナミクスを複数のステージに分類して考察を行った。

即ち、1st Stage, 2nd Stage, 3rd Stage である。

高速度カメラでの動画撮影により確認された現象の概略と各ステージの特徴を Fig6-1 により示す。

また、実際に撮影されたダイナミクスの様子等、次章(6-2-2.キャビテーション条件がダイナミクスへ与える影響)にて改めて述べる。

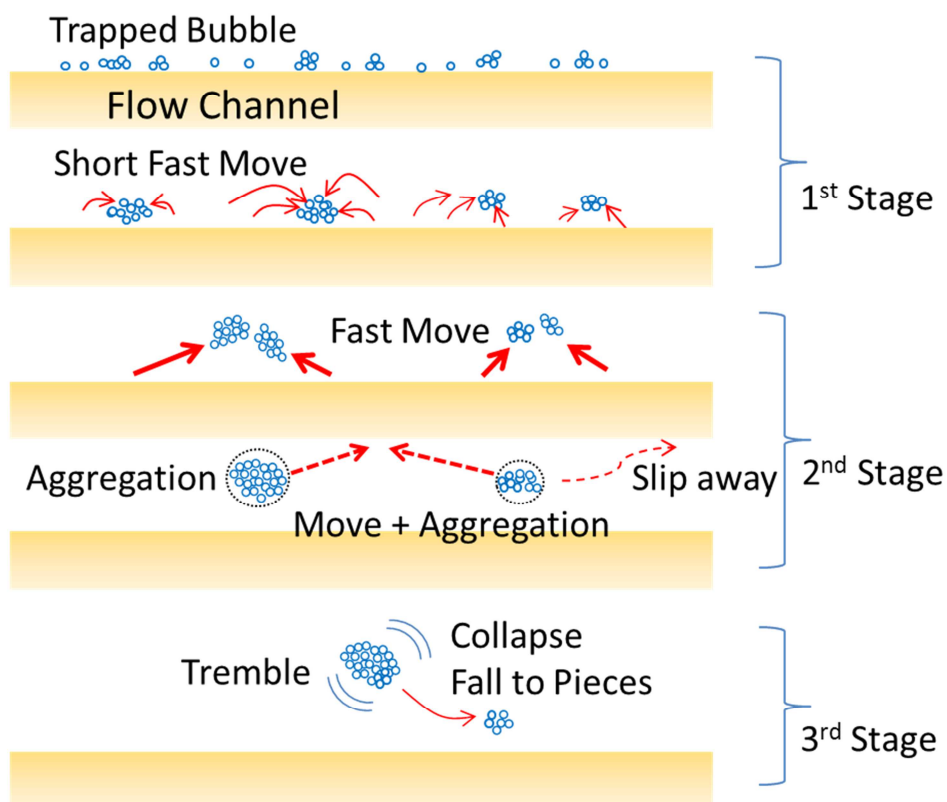


Fig6-1 確認された現象

Table.6-3 各ステージの定性評価

Stage	1 st Stage	2 nd Stage	3 rd Stage
定義	近隣の付着気泡が互いに引き合い、高速に移動する	気泡の移動、集合、結合 (Aggregation) を繰り返し、大きな気泡群へ成長する	成長した気泡が一定の位置にとどまり、運動速度が大きく減少する
継続時間	10 μ s 程度 音圧依存 (低音圧→延長)	10 μ s～70 μ s 程度 音圧依存 (低音圧→延長)	70 μ s～500 μ s 程度 超音波照射時間に依存
個数 減少割合	音圧依存 1MPa: 平均 4.2(\pm 3.5)個/frame 2MPa: 平均 12 (\pm 3.1)個/frame	気泡密度依存 高密度: 平均 6(\pm 1.04)個/frame 低密度: 平均 4.1(\pm 0.7)個/frame	依存性なし 平均 0.7(\pm 0.1)個/frame

6-2-2. キャビテーション条件がダイナミクスへ与える影響

ソノポレーションにより形成される微小窪みの密度や大きさ、深さ等（微小窪みの質）の制御は、実現が望まれる重要な技術である。

気泡クラウドキャビテーションのダイナミクスを、こうした微小窪みの質の制御につなげるためには、超音波や微小気泡等キャビテーション条件との関係を把握することが不可欠である。

本研究では、気泡破壊超音波の音圧、微小気泡水溶液の濃度に注目し、各キャビテーション条件での気泡クラウドキャビテーションのダイナミクスを高速度カメラにより撮影し比較した。

実験条件を以下に示す。

Table.6-1 実験条件

	基準実験	低音圧 キャビテーション	高気泡密度 キャビテーション
レボリスト濃度	0.06g/5.5ml	0.06g/5.5ml	0.12g/5.5ml
平均流速	1.1mm/s	1.1mm/s	1.1mm/s
ポンピング超音波周波数	2.5MHz	2.5MHz	2.5MHz
ポンピング超音波音圧	100kPa	100kPa	100kPa
ポンピング超音波照射時間	100ms×3Times	100ms×3Times	100ms×3Times
バースト超音波周波数	2.5MHz	2.5MHz	2.5MHz
バースト超音波音圧	2MPa	1MPa	2MPa
バースト波数	2500(1ms)	2500(1ms)	2500(1ms)

Table.6-2 撮影条件

撮影機器	撮影速度	露光時間	ISO 感度	ROI および解像度
PhantomV711	79000fps (12.65μs/frame)	8μs	7000	144×144[μm] 256×256 Pixels

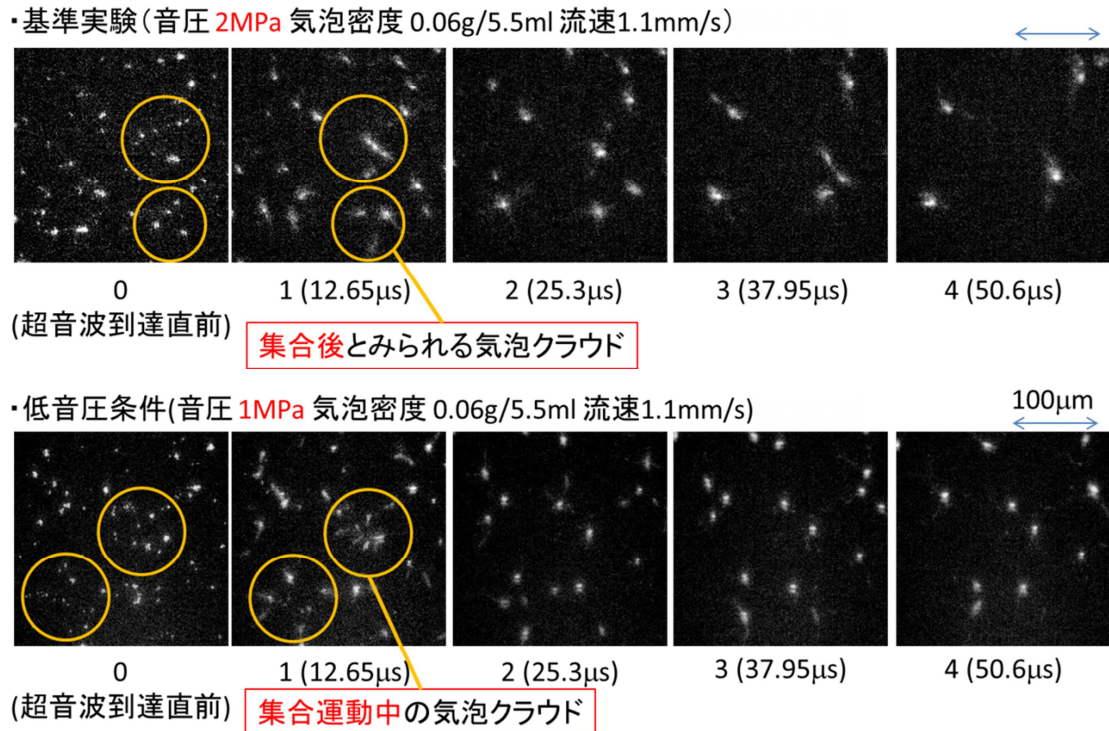


Fig.6-1 高速度撮影実験 基準実験と低音圧キャビテーションの比較

音圧の変化に対して、1st Stage の継続時間に差がみられた。

0 フレーム目 (超音波到達直前) と 1 フレーム目 (0 フレーム目の露光終了後 4.65 μ s から 8 μ s 間) を比較すると、基準実験 (2MPa) ではある程度気泡の集合がなされた後の様子が撮影されており、すでに 2nd Stage であるのに対して、低音圧条件(1MPa)では 1 フレーム目に気泡集合の様子 (高速な移動による残像) が撮影されており、1st Stage が継続していると考えられる。また、2 フレーム目以降(2nd Stage)の各気泡クラウドの大きさと個数に差が現れた。両条件とも、0~1 フレーム目で見られたような高速な移動は確認されず、気泡の運動速度は比較的下り、気泡クラウド個数の変化は穏やかである。しかし、低音圧条件では、気泡クラウド数密度が比較的高く、各気泡クラウドが小さいことがわかる。

気泡クラウドの大きさが異なって見える理由として、気泡の体積振動が考えられる。気泡クラウドは、体積振動の振幅が大きいほど大きく撮影されるが、振幅は音圧に依存して大きくなるため、音圧に依存して撮影される気泡クラウドが大きくなると考えられる。

また、気泡クラウド数密度は、気泡集合が繰り返されることで低下すると考えられるが、気泡集合は、Secondary Bjerkness 力により起こり、その大きさは気泡の体積振動と気泡間距離に依存する。音圧が高いほど Secondary Bjerkness 力は大きくなり、気泡間距離に対して 3 乗の速度で弱くなる。即ち、音圧が低い場合、Secondary Bjerkness 力が複数気泡クラウド間で十分に作用する空間的範囲が縮小し、気泡集合が進まないと考えられる。

高速度撮影によって得られた複数の動画を、統計的に解析した。

Fig.6-2 に音圧と ROI 内の気泡クラウド個数の時間遷移を示す。

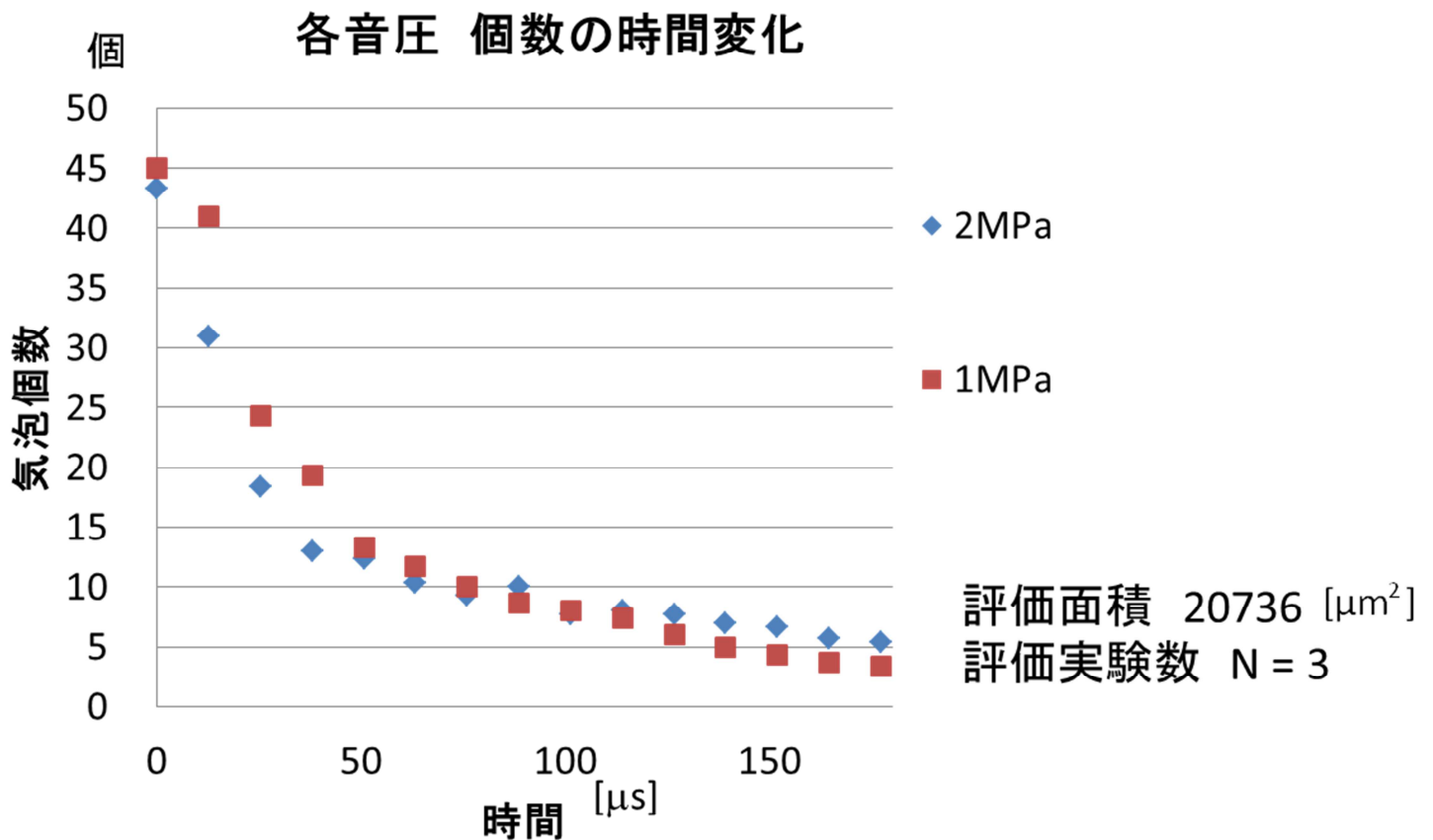


Fig.6-2 音圧 気泡クラウド個数の時間変位

気泡クラウドの減少速度から各ステージの時間領域を読み取ることができる。即ち、気泡集合が成される直前までの 1st Stage では、気泡クラウド数に大きな変化は見られないため、グラフの傾きは小さい (1MPa 0~1 フレーム目)。その後気泡集合が繰り返される 2nd Stage では気泡クラウド数が減少していき、グラフの傾きが大きくなる。(1 フレーム目~5 フレーム目、10~70 μs)。3rd Stage では気泡が一定の位置にとどまり、気泡集合がほとんど起きなくなるため、気泡クラウド数の変化が乏しくなる(70 μs 以降)。

2MPa では、1st Stage 継続時間が撮影速度を上回っており、グラフからその継続時間を知ることはできない(12 μs 以下)。低音圧条件では、グラフの傾きに 1st Stage から 2nd Stage へ移行する様子(1 フレーム目 約 12 μs)が現れており、2MPa に比べ 1st Stage の継続時間が増大したことが読み取れる。

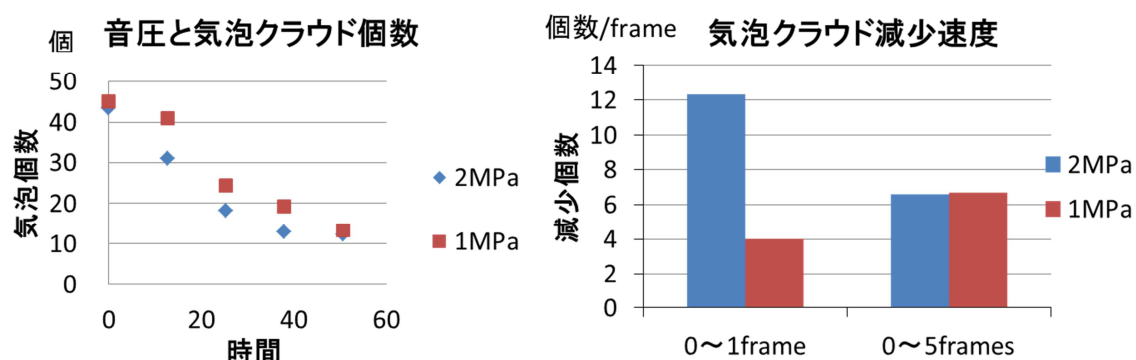


Fig.6-3 音圧による気泡クラウド減少速度

Fig.6-3 に音圧ごとの気泡クラウド減少速度を示す。

1MPa での 1st Stage に相当する 0~1 フレーム目に注目すると、1MPa に対して 2MPa で減少速度は約 3 倍となった。1st Stage での気泡運動に音圧が強く影響していることがわかる。ところが、2nd Stage を含む時間に相当する、0~5 フレーム目までを見ると、大きな差は見られない。このような音圧による気泡運動の違いが、微小窪み形成へ与える影響について検証実験を行った。

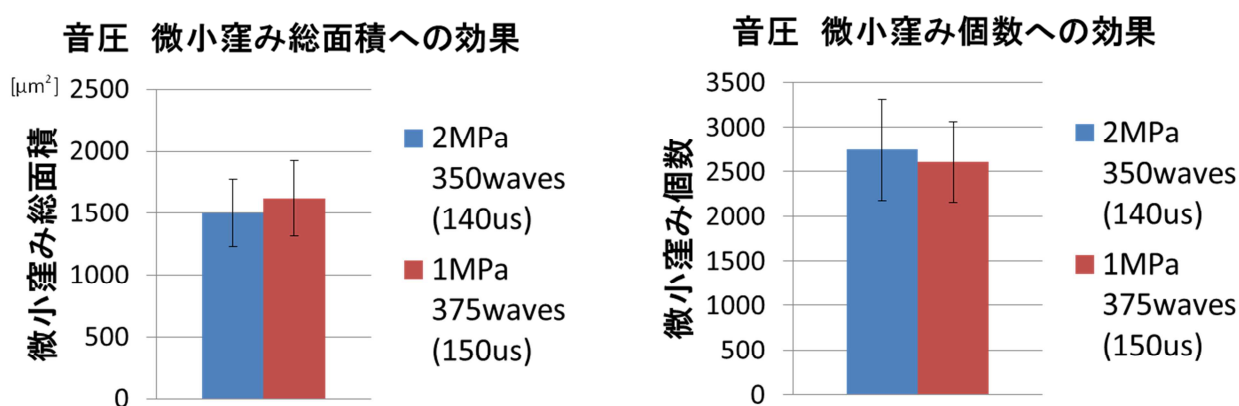


Fig.6-4 音圧による微小窪み形成への影響

Fig.6-4 に、音圧と微小窪み形成量に関する実験結果を示す。

各実験条件でソノポレーション波数に 25wave length(10 μs)の差があるが、全体の波数に対して無視できる差であると考えた。

音圧により微小窪みの個数・総面積共に大きな差は見られず、1MPa でも十分なソノポレーション効率が期待できることがわかる。また、超音波の生体組織への機械的な作用を考慮すると、本実験条件では 1MPa がより良いソノポレーション条件であると考えられる。

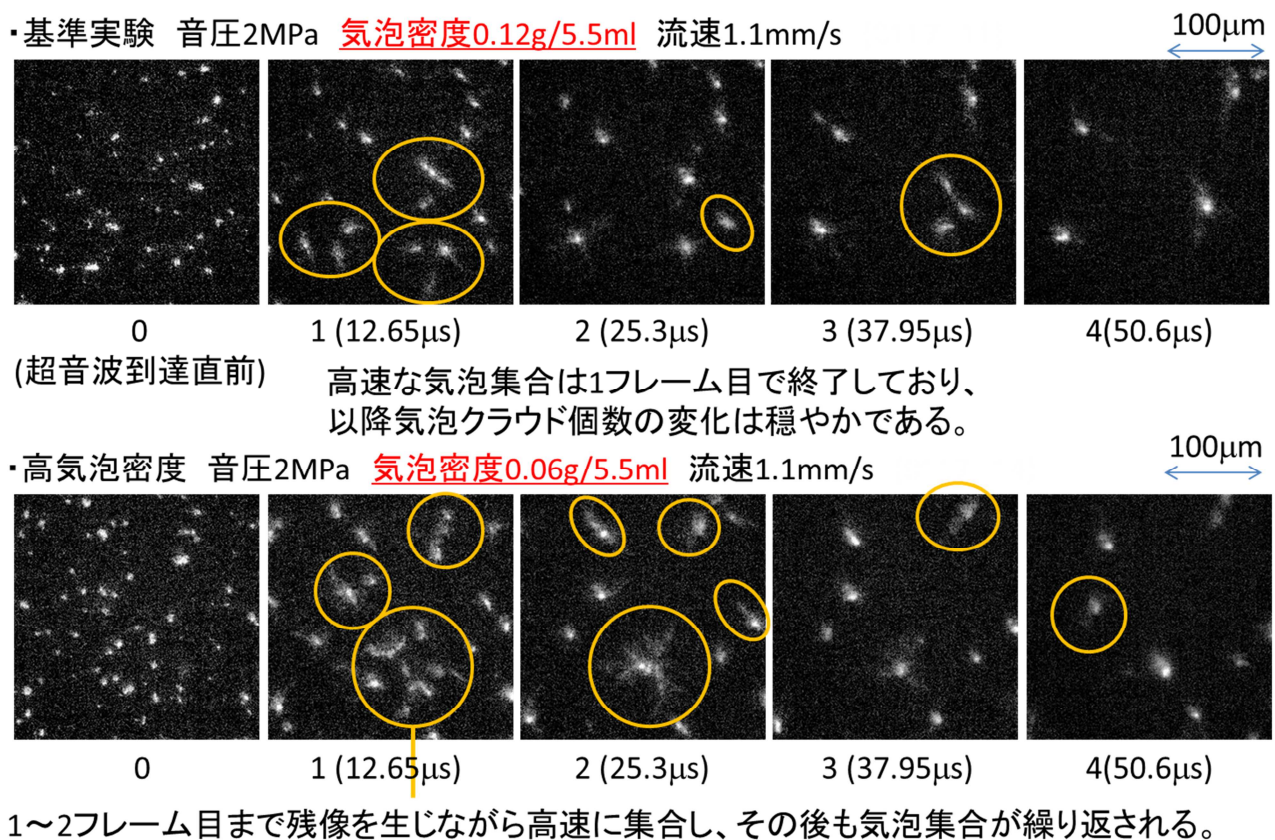


Fig.6-5 高速度撮影実験 基準実験と高気泡密度キャビテーションの比較

次に、気泡密度条件に関する実験結果について述べる。

Fig.6-5 に基準実験と高気泡密度条件での高速度撮影結果を示す。

0 フレーム目での気泡密度には明確な差が現れている一方、4 フレーム目では両者に大きな差は見られない。また基準実験に比べ、高気泡密度条件では 2 フレーム目以降も気泡集合が一定の頻度で繰り返されている。両者とも気泡クラウドの運動速度に差は見られず、気泡クラウドが一定の密度に低下するまで、移動と集合を繰り返している。

即ち、気泡密度による各ステージの継続時間への影響はなく、2nd Stage における気泡クラウドのアグリゲーション頻度が、気泡密度に応じて高くなる傾向があるといえる。

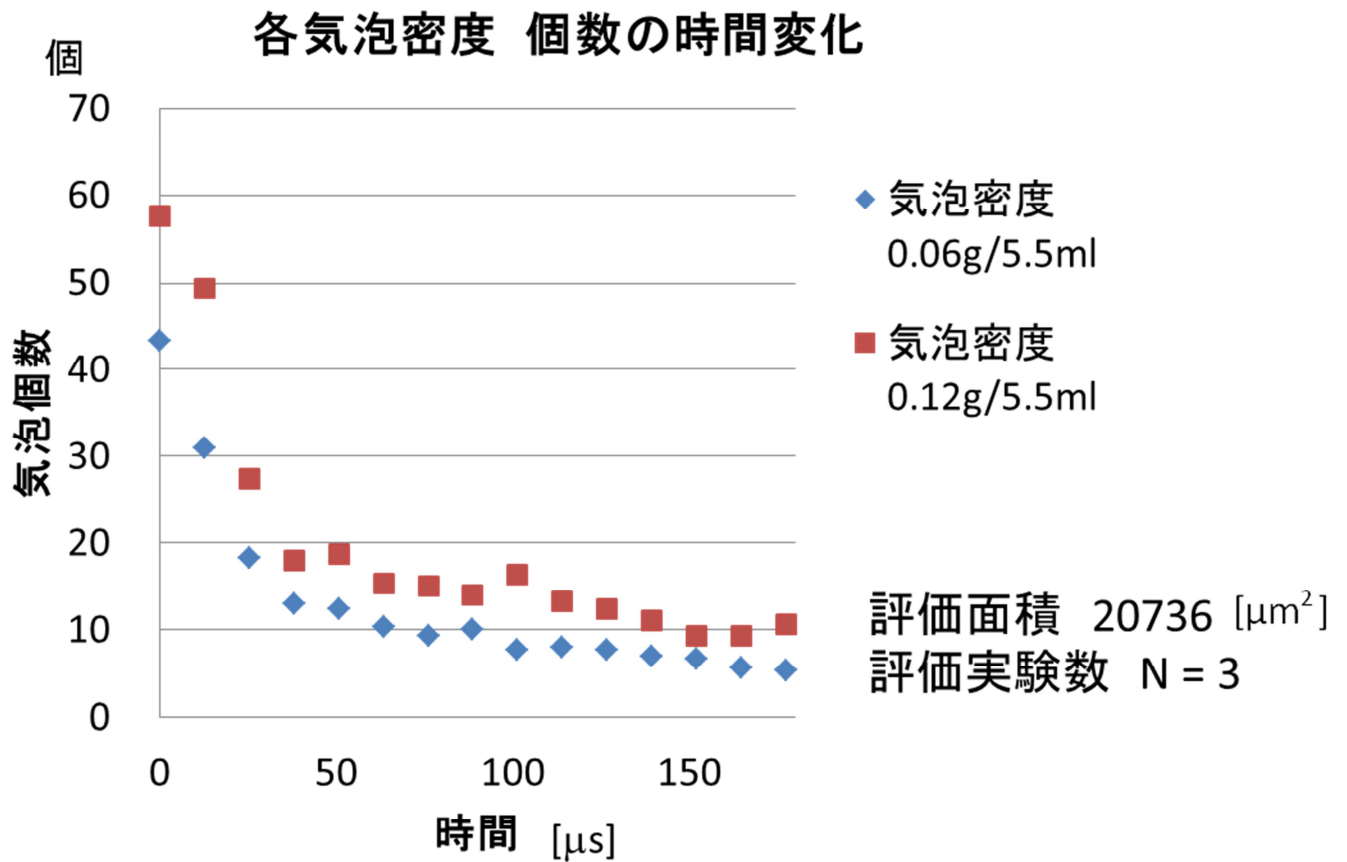


Fig.6-6 気泡密度と気泡クラウド数の時間変化の関係

気泡密度条件に関しても、統計解析を行い、基準実験と比較した。

Fig.6-6 に気泡密度と ROI 内気泡クラウド数の時間遷移を示す。

2st Stage までの気泡クラウド減少速度に若干の違いがみられるが、高気泡密度では気泡クラウド間距離が短く、Secondary Bjerkness 力が強く作用することがその原因と考えられる。また、グラフの傾きの変化に注目すると、両実験条件共に $50\mu\text{s}$ から傾きが小さくなっており、気泡密度による 2nd Stage 継続時間への大きな影響はないと考えられる。

6-2-3. ダイナミクスと微小窪み形成の関係性

気泡クラウドダイナミクスとソノポレーションに関連があることは、6-2-1 Fig.6-3 に示した結果から推測されており、また高速度撮影結果から、Fig.6-2、Fig.6-3 に示した白い像が、気泡運動の軌跡であることが明確になった。そこで気泡クラウドキャビテーションダイナミクスと微小窪みの更に詳細な関係を明らかにするため、各ステージ継続時間に合わせて気泡破壊超音波の照射を行い、形成される微小窪みの評価を行った。次にその結果を示す。

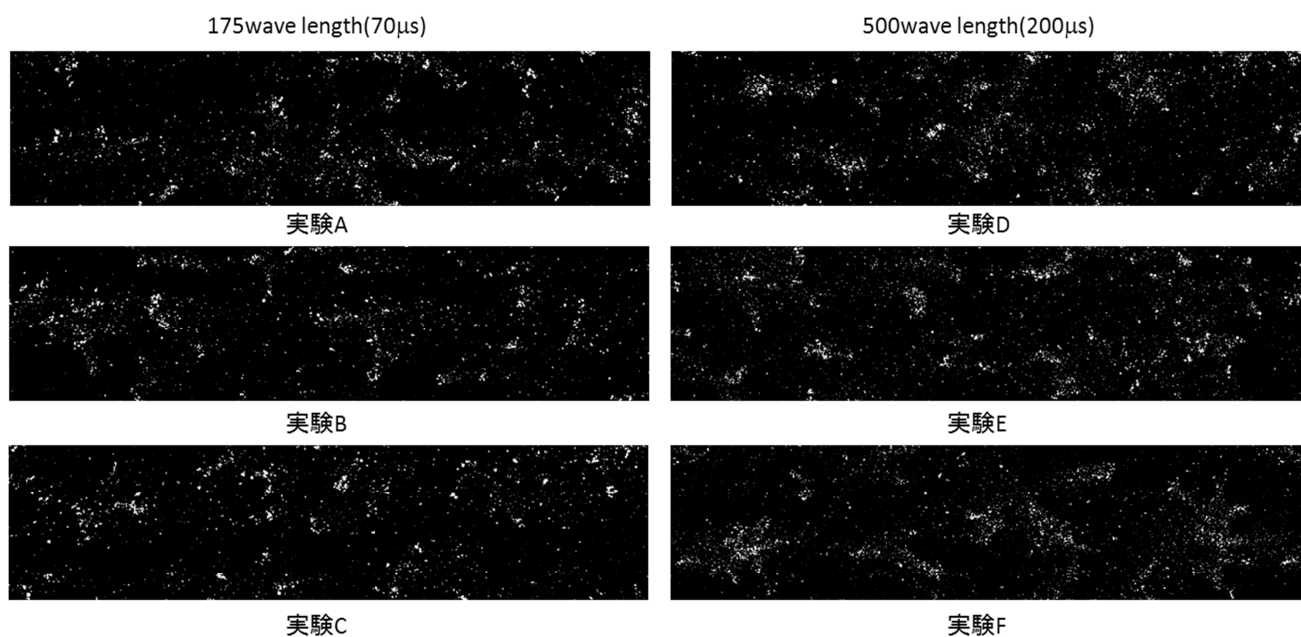


Fig.6-7 気泡破壊超音波照射時間と微小窪み観察結果 (左:175 波 70μs 右:500 波 200μs)

照射時間延長による総面積の比較

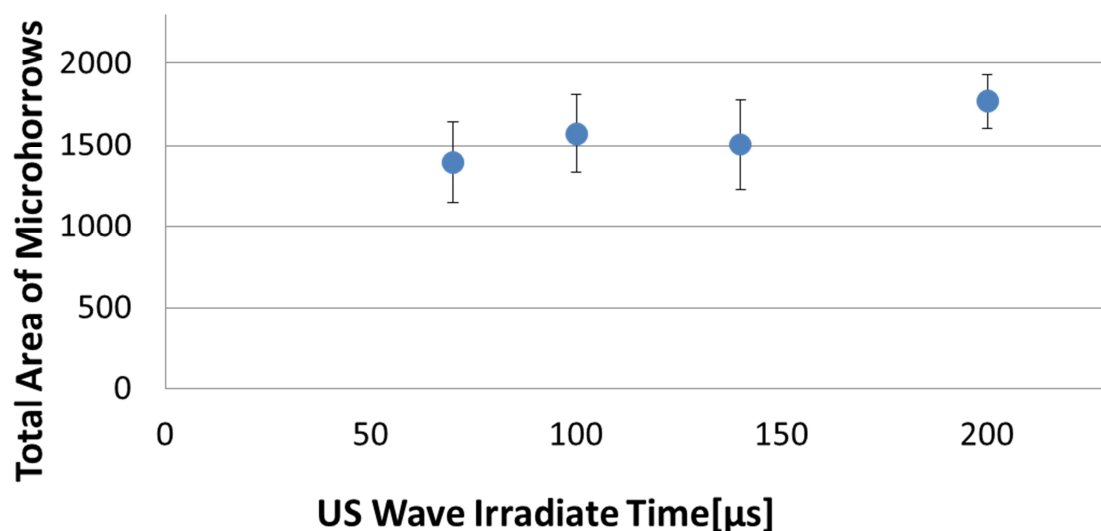


Fig.6-8 気泡破壊超音波照射時間と微小窪み総面積

Fig.6-7 に微小窪みの観察結果の例を示す。

また、Fig.6-8 に気泡破壊を行った時間と形成された微小窪み総面積の関係を示す。

高速度撮影と実験条件を統一する関係で、気泡を破壊するために十分な超音波照射が必要であった。そのため、70 μ s未満の短時間での気泡破壊実験は行っていない。しかし、2nd Stage 終了後では、超音波の照射時間が増加しても、微小窪み総面積に大きな増加は見られず、微小窪みの 75%程度が 2nd Stage 終了までに形成されていることがわかる。

ソノポレーションによる微小窪みの量（総面積）と質（大きさや深さ）を制御するには、1st Stage および 2nd Stage に相当する時間領域で、超音波照射シーケンスを検討することが重要であるといえる。

6-3. キャビテーションダイナミクス 微小窪み形成への活用

6-3-1. 新 超音波照射シーケンス ポストトラッピング反復法

高速度撮影実験の結果によると、超音波照射時間に対する効率の観点からすれば、超音波照射開始から 2nd Stage 終了まで(0~60 μ s)で気泡破壊を行うことが望ましいとわかった。また、高速度撮影結果から、2nd Stage 継続中は、ある程度の気泡クラウドが流路中に存在し続けているとわかる。そこで、2nd Stage 終了前に気泡破壊を中断し、流路中に存在している気泡クラウドを、トラッピング超音波によって再び流路壁面に付着させ、微小窪み形成に有効なダイナミクスである 1st Stage および 2nd Stage を複数回反復することで、微小窪みの量と質の向上を目指す手法を考案した。本稿では、あらかじめ気泡付着を行うプリトラッピング超音波に対して、再付着を行う超音波をポスト・トラッピングまたは再付着超音波と呼び、この手法をポスト・トラッピング反復法（再付着反復実験）と呼ぶ。この手法では、気泡破壊から再付着への移行を間断なく行うことが重要である。

実験条件を Table.6-9 に示す。

また超音波照射シーケンスを Table.6-10 に示す。

Table.6-9 全実験における共通の条件

模擬血管ファントム	NIPA ゲル流路(直径 2mm)
微小気泡溶液	レボビスト水(レボビスト:水=0.012g:5.5ml)
流速	1.1mm/s
プリトラッピング超音波照射時間	100ms×3 回
プリトラッピング超音波音圧	100kPa
ソノポレーション超音波音圧	1MPa
ソノポレーション超音波 総波数	375wave length(150 μ s)
再付着超音波 波数	125wave length (50 μ s)

Table.6-10 超音波シーケンス

超音波条件	比較対象実験	ポスト・トラッピング A	ポスト・トラッピング B
ソノポレーション波数	375wave length(150 μ s)	125wave length(50 μ s)	25wave length(10 μ s)
反復回数	1 回 (反復なし)	3 回	15 回

実験結果

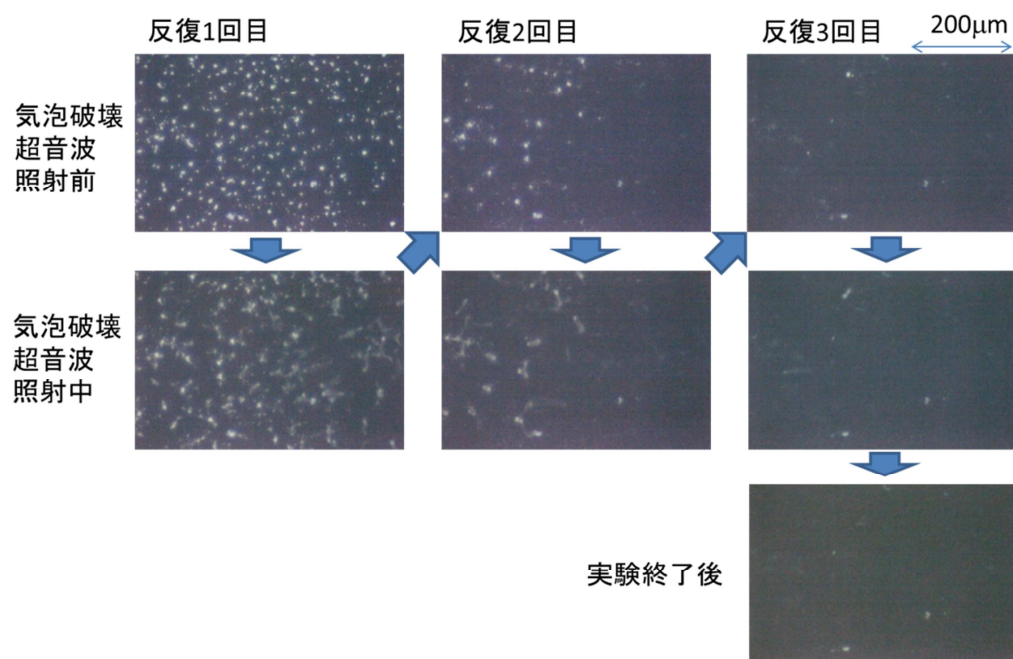


Fig.6-11 ポスト・トラッピング A(125wave length ×3 回)

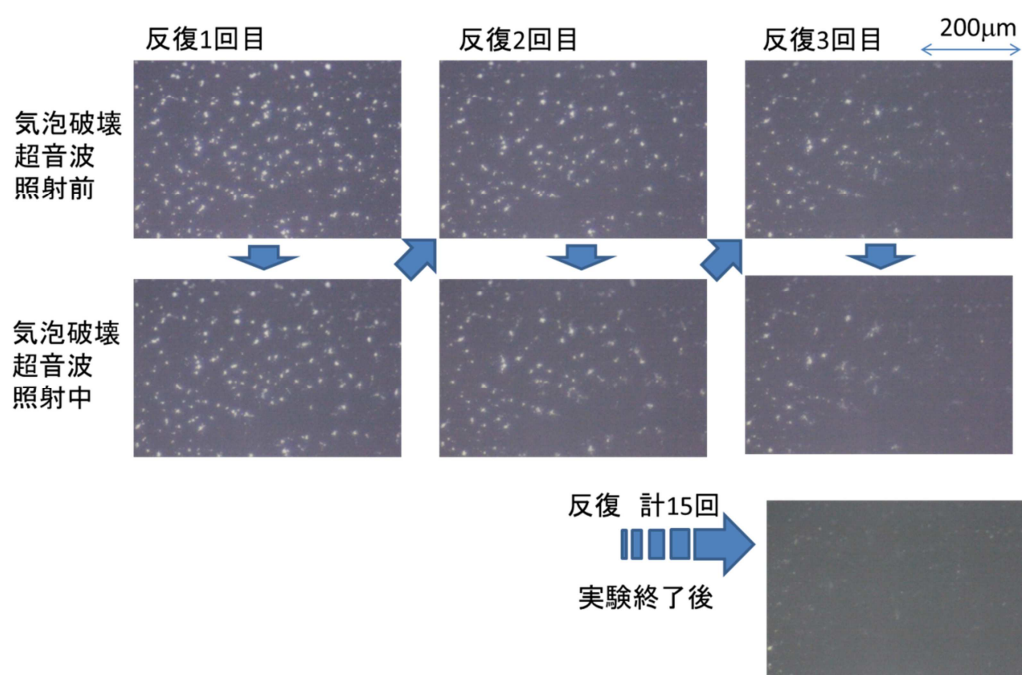


Fig.6-12 ポスト・トラッピング B(25wave length ×15 回)

Fig.6-11 にポスト・トラッピング A の実験画像を、Fig.6-12 にポスト・トラッピング B の実験画像を示す。

繰り返しのにより、徐々に気泡クラウドが破壊され、最終的にすべての気泡クラウドが消滅したことが確認できる。

6-3-2. ポスト・トラッピング実験条件とソノポレーション効率の評価

各実験条件で実験を行い、形成された微小窪みをレーザー顕微鏡により観察し、統計解析を行った。その際の評価実験数はNとしてグラフ凡例に示した。

統計解析は、微小窪みの総面積、等価半径（大きさ）、深さについて行い、等価半径・深さについては、微小窪み総数に対する割合についても評価を行った。

Fig.6-13 に微小窪み観察結果の例を示す。

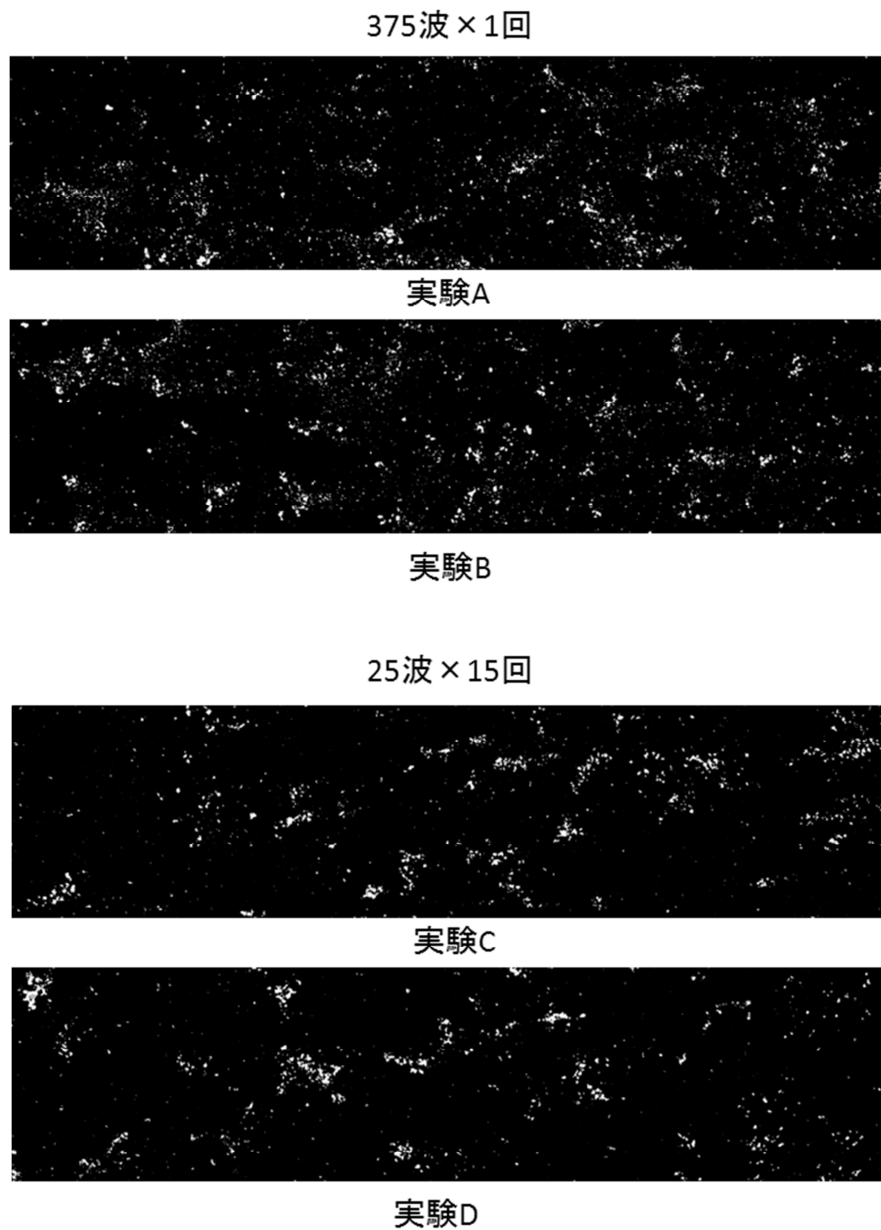


Fig.6-13 超音波照射シーケンスと微小窪み観察結果

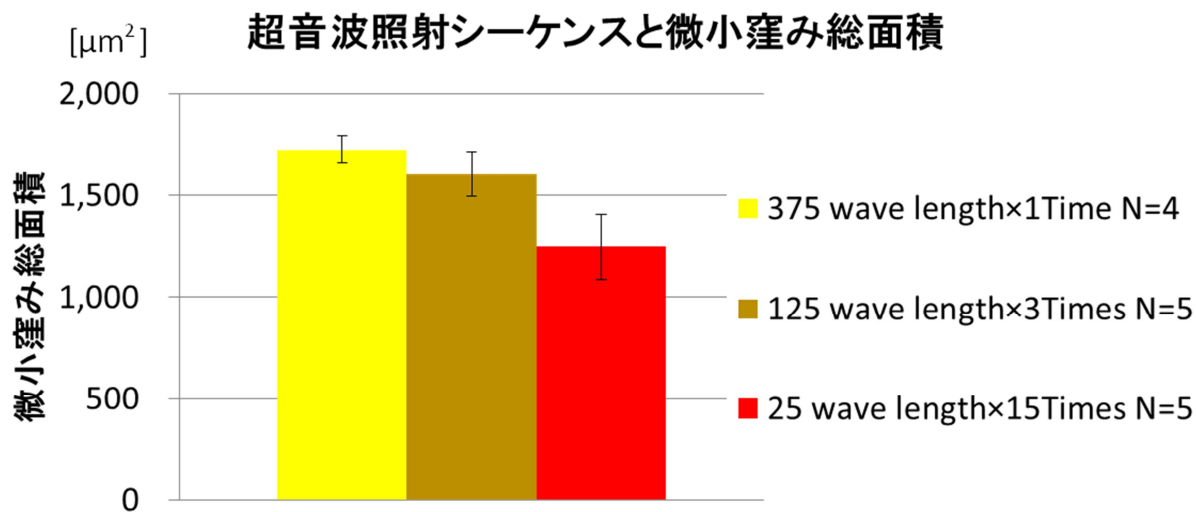


Fig.6-14 超音波照射シーケンスと微小窪み総面積

Fig.6-14 に各実験で形成された微小窪みの総面積を示す。

バースト長が短くなるにつれ、微小窪み総面積が減少する傾向があることが確認された。微小窪み観察結果を見ると、超音波シーケンス 375 波 × 1 回では広範囲に比較的細かな穴が多数形成されているのに対し、超音波シーケンス 25 波 × 15 回では、こうした微小窪みの形成は確認されない。バースト長 25 波は 1st Stage に相当し、2nd Stage でこのような比較的細かな微小窪みが形成されていることが推測される。また、バースト長 125 波 50 μs では、2nd Stage (70 μs) は完全には終了していないことから、375 波 × 1 回との微小窪み総面積に差が生じたと考えられる。

次に、形成された微小窪みの質（大きさ、深さ）について考察する。

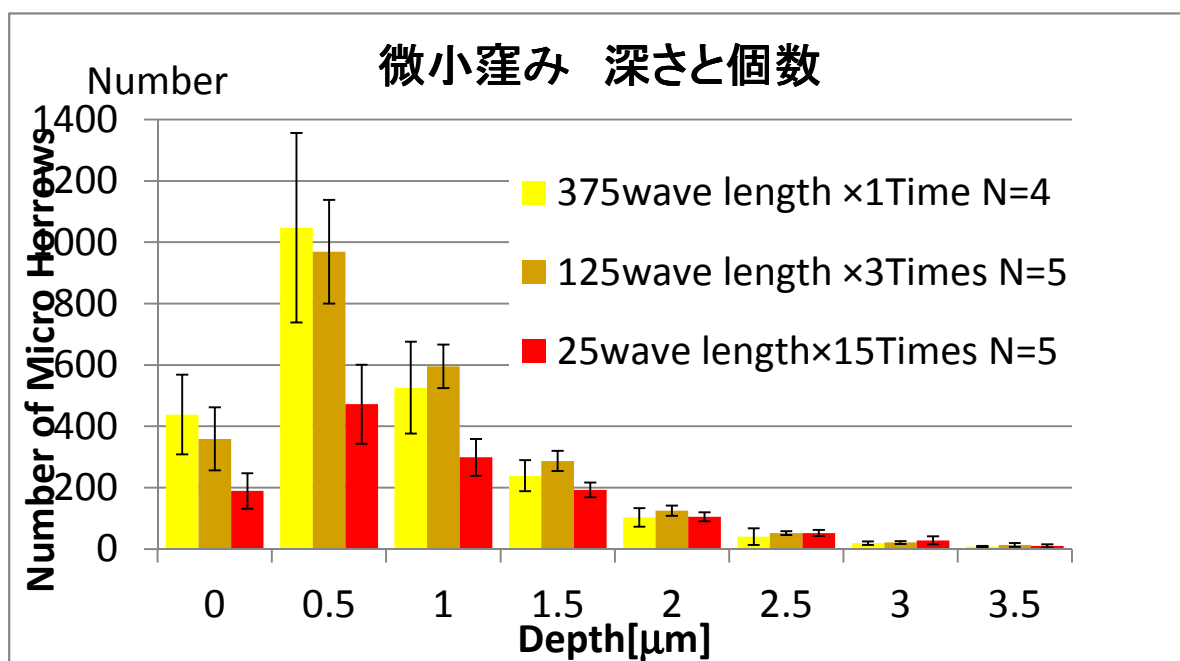


Fig.6-15 微小窪み 深さごとの個数分布

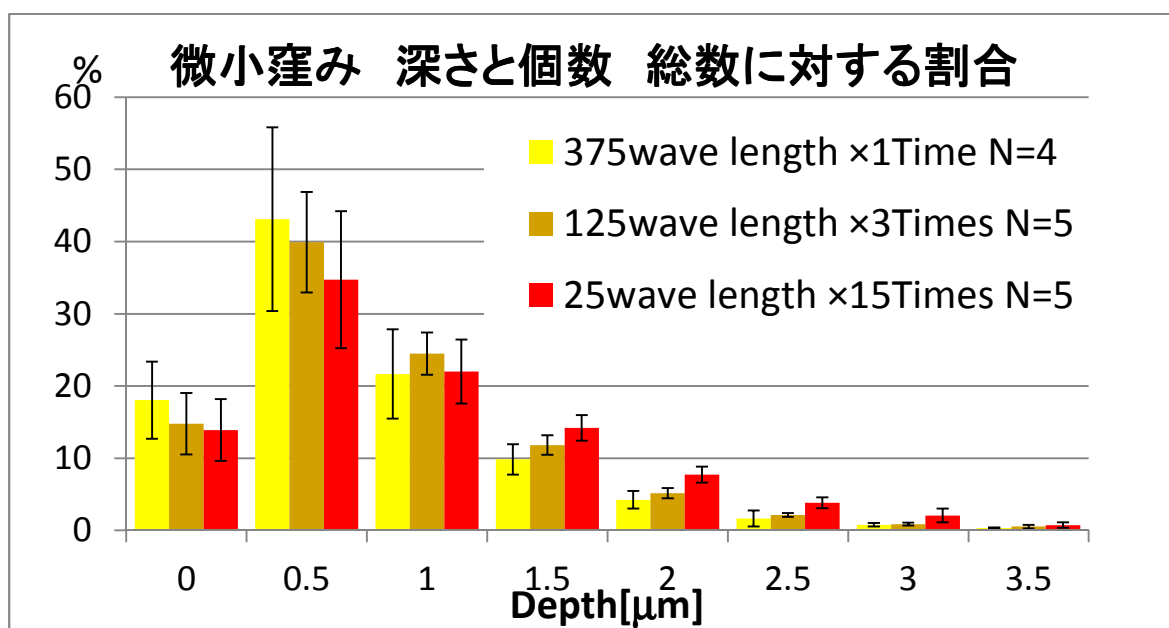


Fig.6-16 微小窪み 深さごとの個数分布 総数に対する割合

Fig.6-15 に各実験の微小窪み深さと個数を示す。

Fig.6-16 に深さごとの微小窪み個数 総数に対する割合を示す。

全体に対する割合でみると、バースト長が短くなるにつれ、深い微小窪みの割合が増大する傾向があることがわかった。

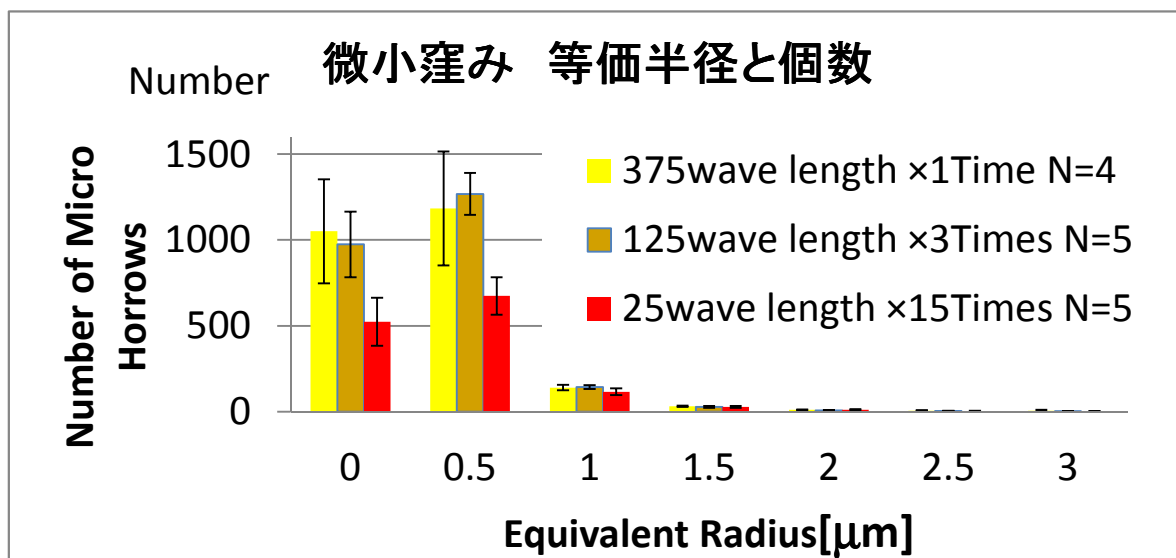


Fig.6-17 微小窪み 等価半径と個数分布

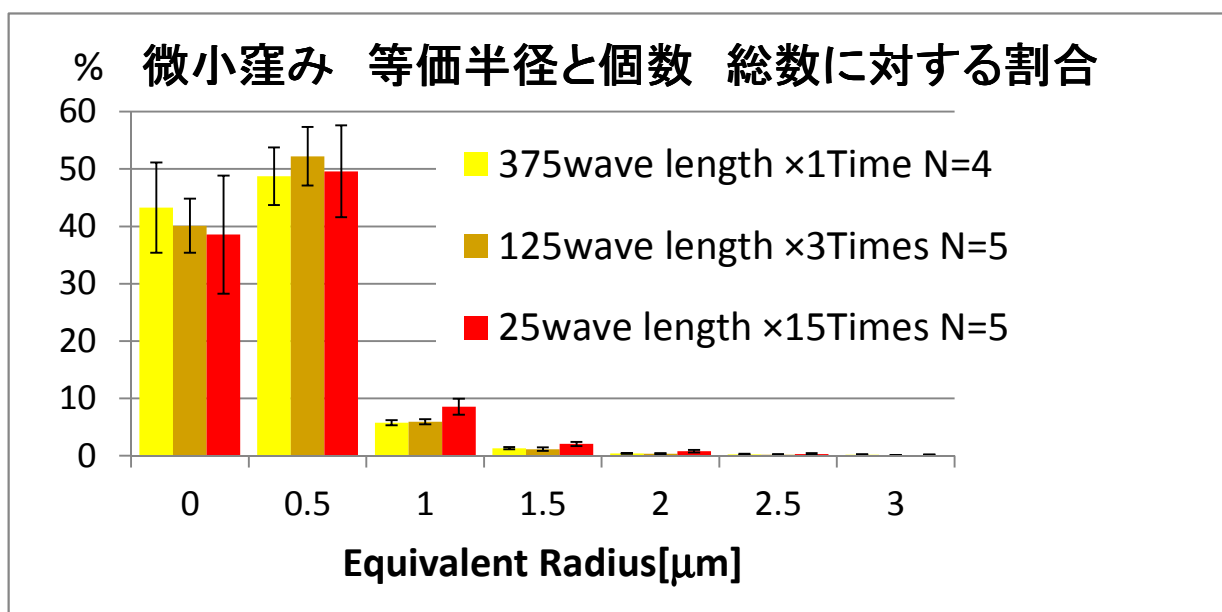


Fig.6-18 微小窪み 等価半径ごとの個数分布 総数に対する割合

Fig.6-17 に等価半径ごとの微小窪み個数を示す。

Fig.6-18 に等価半径ごとの微小窪み個数 総数に対する割合を示す。

等価半径についても、深さと同様、バースト長が短くなるにつれ、微小窪みの大きさが増大する傾向があることがわかった。

ポストトラッピングによる微小窪みの量や質への影響は、総面積の減少という点で、ソノポレーション効率の観点からは望ましくないといえる。

しかし、微小窪みの質（大きさ、深さ、空間的な広がり）に変化を与えられるという利点があることがわかった。

第7章 まとめ

7-1. 結論

本論文では、超音波 DDS におけるソノポレーションを、キャビテーション中の気泡クラウドのダイナミクスに注目して観察し、検証実験をくわえ、考察した。更に、ソノポレーションにより形成される微小窪みの量（総面積）や質（大きさ、深さ）の制御へ結びつける新たな超音波照射シーケンスを試みた。

その結果、次のような知見が得られた。

1. 気泡クラウド キャビテーション ダイナミクス

キャビテーション時、気泡クラウドの運動は、その運動の様子から 1st Stage、2nd Stage、3rd Stage に分類することができ、各ステージでの気泡運動の様子や継続時間には、音圧や気泡密度への依存性があることが明らかとなった。

2. ダイナミクスと微小窪みの関係

ソノポレーション波数と微小窪み総面積の関係から、1st Stage および 2nd Stage(0～70 μ s)において、微小窪み形成がなされていることが明らかとなった。

実用的な効果の視点からすれば、ソノポレーション超音波には超音波の機械的作用で生体組織に与える損傷の度合い(MI 値: Mechanical Index)が小さいことが望まれる。また、この MI 値は超音波の振幅(音圧)に比例する。このため、低い音圧でのソノポレーション効率向上が望ましいといえる。従来高い音圧であるほど多くの微小窪み形成が期待できると考えられていたが、本研究の結果、音圧によるダイナミクスの変化は、1st Stage～2nd Stage にわたってみれば大きな変化はなく(Fig.6-3)、微小窪み形成の効率向上への効果も期待できないことがわかった(Fig.6-4)。このため、本稿の実験結果の範囲内では、1MPa でのソノポレーションが望ましいといえる。

3. ポスト・トラッピングによる微小窪み 質の制御

ポスト・トラッピングによる反復実験の効果として、微小窪みの質（等価半径・深さ）に変化を与えることに成功した。1st Stage、2nd Stage の継続時間を根拠に一回あたりのソノポレーション継続時間を変え、流路内の気泡のキャビテーションと再付着を繰り返すことで、等価半径・深さを拡大させることができた。

7-2. 今後の課題

本稿では、観察された気泡クラウドキャビテーションダイナミクスからソノポレーション超音波照射シーケンス(ポストトラッピング反復法)を考案し、形成される微小窪みの質(等価半径・深さ)の制御に結びつけることに成功した。一方で、ポストトラッピング反復法は流路内の気泡を繰り返しソノポレーションに寄与させることから、微小窪み総面積の増加を期待したが、減少する結果となった。これは、2nd Stage だけでなく 3rd Stage で形成される微小窪みも存在し、こうしたステージでは、浅く、小さな微小窪みが形成されていることが実験結果から推察される(Fig.6-14 等)。

また、デジタルカメラによる静止画撮影では、気泡クラウドの軌跡と微小窪みの形成位置がおおむね一致したものの、完全に一致しない部分もあり、ソノポレーションにより微小窪みが形成される詳細なメカニズムには、不明な点が多い。

本研究で得られた知見を活かし、デジタルカメラによる静止画撮影実験を用いて実験を行うことで、微小窪み形成に関して更なる検証が可能と考えられる。

臨床においては、より自由な穴の量・質の制御が求められ、本研究の成果を生かし、更なるダイナミクスの解明と超音波照射シーケンスの最適化を試みる必要がある。

第 8 章. 参考文献

1. T.G.Leighton, The acoustic bubble, Chapter 4, Academic Press, London 1997
2. Y.Yamakoshi, “A Novel Method of Micro Bubble Trapping by Nonlinear Oscillation”, Proc. 2006 IEEE Int. Ultrasonics Symp., P1F-1, 2006
3. Y.Yamakoshi, “Novel methods of Micro object trapping by Acoustic radiation force”, The Journal of the Acoustical Society of America, Vol.120, Issue 5, p.3230, 2006
4. Y.Yamakoshi, N.Nakajima, T.Miwa, “Micro Bubble Trapping by Bubble Nonlinear Oscillation under Pumping Wave”, Proc. Symp. Ultrason. Electron., G-2, 2006
5. N.Nakajima, Y.Koitaishi, Y.Yamakoshi, “Micro bubble manipulation by nonlinear oscillation of bubble under ultrasonic wave”, Jpn. J. Med. Ultrasonics. Vol. 33, 2006
6. Lars Hoff, Ultrasound Contrast Bubble Simulation. Bubblesim,
<http://www.ieee-uffc.org/ulmain.asp?view=software>
7. 実吉純一、菊池善充、能本乙彦：超音波技術便覧、IV資料 P.1199～P.1376、日刊工業新聞社、1989
8. 橋田充：ドラッグデリバリーシステムー創薬と治療への新たな挑戦ー、化学同人、1995
9. 堀了平、橋田充：図解 夢の薬剤DDS、薬業時報社、1991
10. 中島成継：微小気泡の非線形振動を用いた超音波操作法の研究、群馬大学大学院修士論文、2006
11. 川元秀昭：超音波の周波数掃引法による微小気泡のマニピュレーション、群馬大学大学院修士論文、2008
12. 吉澤伸幸：周波数掃引法における微小気泡ソノポレーションの評価、群馬大学大学院修士論文、2009
13. 井野口 博輝：超音波 DDS を目的とした微小気泡ソノポレーションの制御、群馬大学大学院修士論文、2010

第 9 章. 謝辞

本研究を行うにあたり、懇切なるご指導を頂いた群馬大学工学部電気電子工学科、山越芳樹教授に深く感謝を申し上げます。

日頃から大変有益な助言を頂いた三輪空司助教に深く感謝申し上げます。実験系作成などあらゆる面で終始適切な助言、援助をして頂いた荻野毅技官に深く感謝申し上げます。実験および顕微鏡撮影、画像解析でご協力いただいた修士 2 年の中野宜泰氏、ならびに NIPA ゲル製作等で御協力頂いた修士 1 年山口淳氏、小澤知亨氏、実験および顕微鏡撮影でご協力頂いた学部 4 年の金井拓也氏、磯野智章氏に心から感謝申し上げます。最後に、日頃いろいろな面でお世話になりました山越研究室の皆様に深く感謝申し上げます。